

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 294

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bernard PHILIPPE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 8 novembre 1912, à Paris (Seine).

**Contribution à l'étude du Traitement
des Méningites cérébro-spinales à
Méningocoques par le Sulfamide
(1162 F)**

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Bernard PHILIPPE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 8 novembre 1912, à Paris (Seine).

Contribution à l'étude du Traitement
des Méningites cérébro-spinales à
Méningocoques par le Sulfamide
(1162 F)

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAINEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...

Professeurs sans chaire



HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En affectueux témoignage de reconnaissance pour toute une vie de dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance.

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse, et nous aider de ses
conseils.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DECOURT

Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

*Qui m'a inspiré le sujet de ce travail
et m'a guidé avec bienveillance, je dédie
cette thèse en témoignage de profonde
gratitude.*

A TOUS MES MAÎTRES

En témoignage d'affectueuse reconnaissance.

Stages :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

Médecin de la Pitié.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Antoine.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU

Chirurgien de l'Hôpital Necker.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

Médecin de l'Hôpital Laënnec.

MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

Médecin de l'Hospice de Bicêtre.

MONSIEUR LE DOCTEUR DECOURT

Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER

Médecin de l'Hôpital Beaujon-Clichy.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

Accoucheur de la Maternité de l'Hôpital Saint-Antoine.

INTRODUCTION

Nous présentons ici deux observations inédites de méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées par le sulfamide (1162 F.). L'une d'entre elles, qui concerne un nourrisson, a été soumise à un traitement mixte par l'adjonction de sérum. L'autre, qui concerne un adulte jeune, a été confiée au seul traitement sulfamidé.

Nous les comparerons avec un certain nombre d'autres cas rapportés par différents auteurs, et nous nous livrerons à quelques réflexions sur le traitement sulfamidé.

Ce traitement, d'apparition récente, et tout à fait à l'ordre du jour, a déjà fait l'objet de nombreuses publications, tant au point de vue d'infections diverses qu'au point de vue des méningites aiguës, et spécialement de celles à méningocoques.

Ayant donné des résultats surprenants, souvent même inespérés, on a fondé sur l'action thérapeutique des corps sulfamidés de grands espoirs pour la guérison de nombreuses infections. La polyvalence de cette médication, sa simplicité, les merveilleux résultats obtenus avec une rapidité souvent étonnante ont soulevé un véritable enthousiasme, ont provoqué même quelque engouement.

En même temps l'on citait des accidents d'intolérance, des insuccès plus ou moins nombreux dans des affections qui paraissaient justiciables du traitement sulfamidé; son champs d'action paraissait dès lors devoir se rétrécir singulièrement.

Nous ne nous livrerons pas à une étude générale sur la valeur thérapeutique des corps sulfamidés. Nous nous en tiendrons au seul corps qui leur est commun, le sulfamide (1162 F) qui, dans le domaine strictement limité à la méningite cérébro-spinale à méningocoques, paraît être de beaucoup le plus intéressant.

Dans ce domaine, avec ce produit, les résultats obtenus sont presque tous concordants, presque tous favorables. Il est un fait indéniable, c'est le nombre des guérisons obtenues, guérisons souvent tout à fait remarquables soit par leur rapidité insolite, soit par la gravité des infections maîtrisées alors que l'on devait réserver complètement le pronostic.

Les insuccès, les rechutes, les cas qui traînent en longueur paraissent, à vrai dire, assez peu nombreux. Nous nous attacherons spécialement à eux, car ils sont susceptibles de nous donner les meilleurs enseignements.

Quant aux accidents, qu'une thérapeutique rationnelle rend de plus en plus rares, ils ne nous arrêteront que succinctement. Nous étudierons toutefois les accidents relevés par les auteurs, et les moyens éventuels de les éviter, car leur crainte semble faire hésiter d'assez nombreux praticiens, même en présence d'affections aussi graves que les méningites.

Le point qui nous semble le plus intéressant à bien élucider est, à notre avis, la question des doses.

Les doses maxima, l'intérêt réel des doses très fortes, et les accidents que provoque leur exagération.

Les doses faibles, savoir s'il n'existe pas une dose minima au-dessous de laquelle l'administration du produit est totalement inefficace, ou presque. Qu'est-ce qui conditionne cette dose minima.

La dose suffisante, qui donne d'excellents résultats, et qu'il n'y aurait aucun intérêt à forcer.

Les doses employées habituellement enfin; nous nous demanderons si elles nous paraissent parfaitement justifiées, et nous examinerons les incidents qu'on a pu leur imputer.

Nous nous rapporterons enfin à quelques faits expérimentaux pour nous demander qu'est-ce qui règle la valeur d'une dose et à quoi il faut s'attacher. S'agit-il de la concentration du sulfamide dans le sang, dans les urines, dans le liquide céphalo-rachidien ? S'agit-il de sa valeur bactériostatique ou bactéricide in vitro et in vivo, de son action sur les leucocytes et sur les fonctions physiologiques ? de sa vitesse d'élimination ? Autant de questions que nous n'avons pas la prétention de pouvoir résoudre, mais que nous aurons tout au moins posées.

LES MENINGITES A MENINGOCOQUES AVANT L'EMPLOI DE LA CHIMIOThERAPIE

LA MÉNINGITE AVANT LA SÉROTHÉRAPIE

La méningite cérébro-spinale à méningocoques constitue en elle-même une maladie extrêmement grave. Avant que le médecin n'ait eu entre les mains la première arme efficace contre elle, que constitue le sérum, cette maladie était grevée d'une mortalité effroyable.

Dans les formes sporadiques, qui représentent l'allure habituelle où se présente la méningite cérébro-spinale au point de vue épidémiologique, DOPTER relevait une mortalité de 70 à 80 % ; FLEXNER estimait cette même mortalité à 65 à 80 % ; chez le nourrisson enfin, FLEXNER trouvait une léthalité de 95 à 100 %.

LA SÉROTHÉRAPIE DANS LA MÉNINGITE.

Excellents résultats de la sérothérapie avant-guerre.

Depuis l'apparition de la sérothérapie, si la méningite est restée d'une extrême gravité chez le nourrisson, du moins les statistiques ont-elles été radica-

lement améliorées chez les enfants au-dessus d'un an et chez les adultes.

Se rapportant à un ensemble de 712 cas, FLEXNER relève une mortalité de 31,4 % seulement.

LESNÉ, sur 25 cas, ne perd que 32 % de ses malades, les hôpitaux militaires, avec 564 cas, arrivent au même pourcentage.

l'Hôpital PASTEUR :

sur 135 cas, enregistre 28 % de décès;

ainsi que NETTER : sur 100 cas, 28 % de décès;

LÉVY, sur 164 cas : en a 18,2 %;

enfin DOPTER : sur 882 cas, enregistre 14,5 % de décès de 1909 à 1911.

Irrégularité des effets de la sérothérapie à l'heure actuelle.

Mais depuis la guerre, et spécialement depuis 1923, la sérothérapie voit ses résultats devenir beaucoup plus incertains, et certaines statistiques témoignent même de graves échecs.

TEISSIER, le premier, relève chez les hospitalisés 80 % d'échecs. Aux colonies, le comité de l'Office international d'Hygiène publique, en 1937, enregistre au Niger, pour 521 cas, 325 décès, soit 66,2 % de mortalité.

Pour l'étranger, ce même comité signale pour le Congo Belge 119 décès pour 215 cas, soit 50 % de mortalité.

BUCHANAN, PETERS et GUN, en Angleterre, trouvent 83 % de mortalité. En Angleterre encore, CRAWFORD et FLEMING n'obtiennent que 4 guérisons sur 30 cas, soit une mortalité de 87 %. ELDBAL, sur 68 cas d'enfants de moins de 4 ans, en 6 ans, trouve une mortalité de 70 %.

ABBAS AMER, en Egypte, publie une intéressante statistique portant sur plusieurs années.

Il a relevé en 1932 : 61 % de mortalité

en 1933 : 59 %

en 1934 : 73 %

en 1935 : 83 %

en 1936 : 55 %

en 1937 : 40 %

VASILE en Italie, trouve une mortalité de 70 %, et WEINER et BACCAL, à Odessa en 1932, font même cette curieuse constatation de relever 37 % de mortalité contre 43 % chez des malades traités par la seule ponction lombaire, sans sérum.

Devant cette situation, GÖFSERT, GRUBER, KISSEL, FRIESEHMANN, COURTOIS-SUFIT et GARNIER admettent même que, bien souvent, il n'y a aucun avantage dans l'emploi de la sérothérapie, laquelle n'influence en rien l'évolution de la méningite cérébro-spinale.

LEMIERRE, en 1934, dans son rapport à l'Académie de Médecine sur la prophylaxie des maladies contagieuses pour l'année écoulée, révèle l'existence dans le Département de la Seine, d'une mortalité de 47 % pour la méningite cérébro-spinale, malgré les bonnes conditions de diagnostic et de traitement précoces.

A la société Médicale des Hôpitaux de Paris, LEMIERRE déclare : « Nous avons connu le temps où, après une seule injection intra-rachidienne de sérum, l'amélioration était si immédiate, et si évidente que l'efficacité de sérum ne pouvait être mise en doute. Il n'en est plus de même aujourd'hui. Malgré l'identification exacte du méningocoque en cause, et l'emploi d'un sérum étroitement spécifique, on ne constate plus ces améliorations subites, et ceci que le Méningocoque A ou le Méningocoque B soit en cause. La répétition des injections intra-rachidiennes de sérum pendant 8 jours, 15 jours même, n'est pas le plus souvent, plus heureuse ».

Malgré ces insuccès trop nombreux et trop graves, la sérothérapie n'en continue pas moins, maintenant encore, à donner ça et là quelques bons résultats.

En 1932 à Paris, LESNÉ, sur 9 cas n'enregistre que 2 décès, PAISSEAU à Paris, présente 13 enfants tous guéris par le sérum. A l'hôpital militaire de Brest, la mortalité reste à 21 %. WAGHELSTEIN, en Amérique, dans les années 1935 et 1936, relève une mortalité de 27 % sur 368 cas.

En tout état de cause, la rareté relative de ces bonnes statistiques et la trop lourde proportion d'échecs que l'on relève dans les meilleures, par rapport aux résultats obtenus avant-guerre, ont conduit à essayer d'autres techniques pour le traitement des méningites cérébro-spinales.

Autres techniques.

La vaccinothérapie par stock vaccin ou par auto-vaccin, est peu employée dans les formes déclarées. Elle est toute fois recommandée par DOPTER dans les formes traînantes, de gravité moyenne, dans les formes cloisonnées, dans les cas avec méningite sérique. Cette technique prend au contraire une grosse valeur prophylactique et sociale au cours des épidémies, dont elle permet de circonscrire les foyers.

— L'abcès de fixation garde son intérêt dans les méningococcémies;

— L'endoprotéinothérapie enfin, faite par voie intra-rachidienne et sous-cutanée, inscrit à son actif plusieurs beaux succès. LEMIERRE cite le cas d'une femme atteinte de méningite à méningocoques C guérie par l'endoprotéinothérapie intra-rachidienne après échec de la sérothérapie, et de la sulfamidothérapie par voie buccale.

LEREBoullet, devant la raréfaction des succès de la sérothérapie lorsque le Méningocoque A n'était pas en cause, a traité en 1927, avec Marcel DAVID, sans sérothérapie, et uniquement par des injections d'endoprotéine de Reilly plusieurs cas de méningite cérébro-spinale, dont l'une était fort grave; il en a obtenu la guérison. Moins heureux dans d'autres cas, cet auteur a associé la sérothérapie à l'endoprotéinothérapie, et il a connu des succès. LESNÉ fait ressortir que les endoprotéines sont très mal supportées par le nourrisson en raison des shocks violents qu'elles entraînent, en regard de résultats assez inconstants.

On admet donc qu'elles sont à proscrire chez l'enfant, et surtout dans le tout jeune âge.

Causes des échecs de la sérothérapie.

Pour expliquer les causes des insuccès actuels de la sérothérapie, on doit incriminer avant tout l'apparition de nouvelles races de méningocoques, et en particulier la fréquence du méningocoque B avec son extrême virulence, qui le rend générateur de formes septicémiques, et surtout sa séro-résistance toute particulière. DOPTER estimait à 5 % seulement, avant la guerre, le nombre des cas de méningites à para-méningocoques alors que LE BOURDELÈS les estime à 24 % en 1934, et qu'il relève même à Lyon en 1925, 88 % de cas de méningites à méningocoques B. Actuellement le A et le B se rencontrent de façon sensiblement égale. Le C, très fréquent en 1918, devient tout à fait exceptionnel.

Les méningocoques ne s'en tiennent d'ailleurs pas à ces 3 ou 4 principaux types, il existe dit TEISSIER, une variabilité extrême et incessante des espèces microbiennes en jeu. LAVERGNE, KISSEL et B. WEILL ont pu isoler en 1933, 5 souches inagglutinables par les sérums monovalents; 2 d'entre elles ont pu, après de nombreux repiquages, récupérer leur agglutinabilité; elles représentaient donc des méningocoques réguliers, mais initialement irréguliers. Les trois autres représentent une variété nettement atypique (DOPTER).

Il apparaît donc de nombreuses races nouvelles de méningocoques et l'on discernerait même parmi les germes restés typiques en apparence, des qualités

nouvelles. La diversité et la variabilité des méningocoques est telle qu'une notion de multiplicité semble devoir substituer à la notion de simple pluralité.

Il semble qu'on soit en rapport avec des phénomènes de mutation microbienne. DOPTER a vu en 1914 un méningocoque A entretenu depuis 5 ans se transformer en B.

SEN et ses collaborateurs signalent récemment 3 autres cas de mutation in vitro. La proportion des germes atypiques impossibles à classer, semble aller en augmentant : BRANHAM aux Etats-Unis, les voit passer de 13 % en 1918 à 80 % en 1922, pour retomber ensuite à des taux plus bas.

Ces faits, dit DOPTER sont de nature à faire estimer que si, en certains cas, la sérothérapie continue à être couronnée de succès, c'est que le sérum sait répondre, par ses anticorps, aux exigences spécifiques de l'antigène infectant; si, en d'autres foyers, elle est douée d'une moindre efficacité, c'est qu'il n'existe pas de concordance étroite entre la spécificité des anticorps et celle du ou des méningocoques que le sérum est destiné à combattre. D'où la nécessité, d'après CANTACUZÈNE, d'adapter sa préparation aux conditions étiologiques locales; dans ce but, il est indispensable d'utiliser les souches qui sont responsables de l'infection régnante, sans oublier les souches aberrantes qui peuvent se glisser à côté du germe prédominant.

On a évoqué également une diminution des réactions de l'organisme à la sérothérapie, qui serait due

à l'emploi trop fréquent de sérums sous cutanés pour traiter nombre de maladies ou d'états ne comportant pas de pronostic sérieux, ou encore par simple mesure prophylactique.

L'emploi des sérums polyvalents, donc moins actifs, dans nombre de méningites à germe de type non identifiés, a été aussi incriminé. Cet inconvénient ne devait toutefois pas être moindre avant la guerre.

On a invoqué enfin le facteur de l'âge; la méningite cérébro-spinale est presque toujours mortelle chez le nourrisson. DEBRÉ de 1924 à 1929 relève 10 décès sur 13 cas de nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale. LESNÉ rapporte l'exemple de 8 nourrissons, tous décédés.

Un des défauts de la sérothérapie, en tout état de cause, en dehors de toute considération d'activité est évidemment de nécessiter un examen bactériologique précis pour instituer une sérothérapie spécifique. Simple inconvénient dans les villes, il devient un vice capital dans les campagnes. Dans les campagnes également, il y a lieu de tenir compte de la difficulté d'exécuter de façon répétée les différents actes techniques de l'injection intra-rachidienne du sérum.

LA CHIMIOTHERAPIE DANS LES MENINGITES A MENINGOCOQUES

APPARITION DE LA CHIMIOTHERAPIE.

Les colorants acridiniques.

Depuis plusieurs années, on note un certain nombre de succès dûs à l'emploi du jaune d'acridine : LEREBoullet publie en 1933 avec VANIER un cas de septicémie méningococcique grave avec méningite secondaire guérie avec rapidité par un traitement complexe dans lequel les transfusions sanguines initiales, les injections intra-veineuses de trypaflavine, et la sérothérapie intra-rachidienne ont joué chacune leur rôle. Esbach, de Bourges, publie en 1936 3 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques traités avec succès par le colorant.

René Puig, de Perpignan, en 1937, présente le cas d'un enfant de 8 ans traité par le jaune d'acridine intra-rachidien, avec un succès remarquablement rapide.

MORNET et de l'ECLUSE, au contraire, rapportent plusieurs échecs contre un seul succès, dûs à l'emploi de la trypaflavine ou de la gonacrine adjointes au sérum.

On a essayé également le chlorhydrate d'optochine.

Les corps sulfamidés.

Ce sont les laboratoires allemands (I. G. Farben Industrie) qui ont les premiers, en 1932, fourni aux médecins un produit vraiment efficace contre les infections bactériennes : le Prontosil, synthétisé par KLARER et MIETSCH.

En février 1935, DOMAGK publiait ses travaux sur l'efficacité de la sulfamido-chrysoïdine (prontosil, produit coloré) dans l'infection streptococcique de la souris.

Ces travaux étaient repris par LEVADITI et VAISMAN en 1937, en étudiant alors l'infection méningococcique expérimentale de la souris.

Enfin, J. MORNET et G. de l'ECLUSE, font paraître en juin 1938 le cas d'un malade adulte atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque B et traité avec succès, en 1937, par le carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

LE SULFAMIDE

M. et Mme J. TREFOUËL, NITTI et BOVET, collaborateurs de E. FOURNEAU, après avoir préparé et essayé 130 substances plus ou moins voisines de la sulfamido-chrysoïdine ont conclu : ce n'est pas la fonction azoïque du prontosif qui joue un rôle prépondérant, mais son groupement amino-phényl-sulfamidé. En effet, les différents corps essayés doivent, pour agir, avoir leur molécule brisée dans l'organisme pour libérer le para-amino-benzène-sulfamide, ou 1162 F, de formule NH_2 , C_6H_4 , SO_2NH_2 incolore, seul corps actif.

Les différents dérivés sulfamidés ne sont actifs que dans la mesure où ils sont capables de libérer ce corps dans l'organisme; la rapidité de réduction joue le rôle primordial.

C'est à M. et Mme TREFOUËL, à MM. NITTI et BOVET que revient le mérite d'avoir les premiers préparé le sulfamide, 1162 F, à l'état cristallisé, parfaitement défini.

L'amino-phényl-sulfamide possède une très grande diffusibilité, il exalte les propriétés bactéricides naturelles du sang, enfin, il manifeste une extrême indifférence vis-à-vis des tissus et des cellules les plus variés.

Le sulfamide (1162) s'est montré capable d'activité envers différentes infections microbiennes : à streptocoques, à coli, à pneumocoques, à gonocoques, et particulièrement à méningocoques.

OBSERVATIONS PUBLIÉES DE MÉNINGITES CÉRÉBRO-SPINALES
A MÉNINGOCOQUES TRAITÉES PAR LE SULFAMIDE 1662 F.

F. F. SCHWENTKER, SIDNEY, GELMAN et PERRIN, H. LONG, (1) en mars 1937, apportèrent les résultats du traitement de 11 cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques par le sulfamide (1162) en solution à 0,8 % dans du sérum physiologique, et qu'ils introduisaient par voie intra-rachidienne et sous-cutanée.

Ils préconisèrent un traitement précoce par l'injection de 10 à 30 cc. de cette solution par voie intra-rachidienne, soit 0 gr. 08 à 0 gr. 25 de 1162, après que l'on eut retiré par ponction lombaire 5 à 10 cc. de liquide céphalo-rachidien de plus que l'on se propose d'injecter de solution sulfamide.

Ils adjoignirent à cela 100 cc. par 18 kgs de poids par voie sous-cutanée, soit 2 gr. 5 de 1162 F pour un adulte de 60 kgs.

Ce traitement était répété 2 fois par jour pendant les deux premiers jours, et une fois par jour les jours suivants.

Résultats. — 10 malades guérissent.

Un seul, atteint d'une forme sévère avec encéphalite, est mort d'une pneumonie intercurrente, avec un

liquide céphalo-rachidien devenu complètement stérile.

On a observé aucune réaction au traitement, ni générale, ni locale. Les ponctions lombaires en série ont montré la diminution rapide du nombre des éléments et des méningocoques entraînant la stérilisation du liquide en 24 à 48 heures, et parfois en 3 ou 4 jours.

En France, en septembre 1937, R. TIFFENEAU et J. J. MEYER faisaient paraître une revue générale sur l'histoire, l'action expérimentale, les voies d'administration du sulfamide (1162 F) et sur son emploi dans la méningite cérébro-spinale. Au cours de cette revue, ils faisaient allusion à l'observation d'un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoque B, qui devait être le premier publié en France.

Ce cas était présenté par WEILL-HALLÉ, J. J. MEYER, R. TIFFENEAU (2) à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 22 octobre 1937 : Après un début septicémique, manifesté par l'apparition de purpura, les signes méningés apparaissent au 3^e jour de l'infection, chez un enfant de 13 mois.

La ponction lombaire ramenait un liquide purulent fourmillant de méningocoques B. Dès la première ponction, on injecta 20 cc. de sérum polyvalent.

Ce n'est que le lendemain, 4^e jour de la maladie, que l'on administra un traitement chimiothérapique, en faisant prendre par la bouche exclusivement,

1 gr. 50 de sulfamide (1162) par jour en 3 prises espacées de 8 heures.

Moins de 24 heures après la 1^{re} prise, la température tombait définitivement à 37°.

Moins de 48 heures après cette première prise, le liquide céphalo-rachidien était clair, eau de roche, et définitivement stérile.

Les auteurs conseillent d'effectuer une réduction très progressive des doses de 1162, même si la guérison apparente est obtenue.

Ils conseillent également, d'associer au 1162 la sérothérapie, en s'appuyant sur la constatation expérimentale d'une activité plus grande lorsque le sérum est associé au 1162 que lorsque chaque agent est employé isolément.

En 1937 également, Armand DEILLE, LESTOCQUOY, R. TIFFENEAU, WOLINETZ et J. J. MEYER publient le cas d'une fillette de 4 ans traitée par 3 et 2 grammes par jour de 1162 pour une méningite cérébro-spinale à méningocoque B et guérie en 3 jours.

En 1938 paraissent successivement d'assez nombreuses publications :

En France, en février 1938, WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ, Mlle LAUTMANN (3) apportent l'observation d'un nourrisson de 9 mois, guéri d'une méningite aiguë purulente à méningocoques B : d'emblée, 55 cc. de sérum ont été introduits par voie intra-rachidienne et sous-cutanée.

En plus, dès le 2^e jour et en pleine période aiguë,

la dose quotidienne de 1 gr. 50 de 1162 a été administrée par voie entérale, en comprimés et en suppositoires.

Le liquide céphalo-rachidien est redevenu stérile en 3 jours et parfaitement clair en 5 jours.

La guérison fut définitive et sans séquelles, malgré le très jeune âge de l'enfant, et le terrain bacillaire et hérédéo-alcoolique sur lequel a évolué la maladie.

En février 1938 également, L. J. WILLIEN (4) présente aux Etats-Unis 6 cas, tous favorables, de méningite à méningocoques traités par le sulfamide (1162). L'auteur fait une injection initiale sous-cutanée de la solution à 0,8 %, à la dose de 0 gr. 05 par kilog de poids (soit 3 grammes pour un adulte de 60 kilogs), puis il administre par la bouche, toutes les 4 heures jour et nuit, une dose variable selon l'âge et atteignant au maximum 1 gramme par prise.

10 jours après le retour à la normale des signes cliniques et des signes de laboratoire, l'auteur conseille de réduire progressivement les doses.

Il administre dans tous les cas du bicarbonate de soude pour combattre l'acidose, et proscriit formellement les sulfates alcalins.

En aucun cas, il n'a employé la voie intra-rachidienne ni la voie intra-veineuse.

En avril 1938, CRAWFORD et FLEMING (5) présentent en Angleterre dix cas de méningite cérébro-spinale

à méningocoques chez des enfants : deux d'entre eux ont été soumis au traitement mixte par l'adjonction de sérum, 8 ont été traités par le sulfamide introduit par voie pérorale, intra-musculaire et intrarachidienne. Dans tous les cas, le liquide céphalo-rachidien est devenu stérile. Six de ces enfants avaient plus d'un an, ils guérissent tous. Sur quatre, au contraire, qui étaient âgés de moins d'un an, deux moururent.

L'auteur oppose ces résultats à 30 cas précédents traités par le seul sérum, et dont 4 d'entre eux seulement guérissent.

ABBAS AMER (6) en Egypte, présente en mai 1938, 20 cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques soumis au traitement sulfamidé. Sur ces 20 cas, il eut 15 guérisons. Parmi les 5 échecs, il note deux nourrissons, et un malade mort par cachexie 40 jours après la cessation du traitement.

Le liquide céphalo-rachidien était devenu stérile en l'espace de 48 h. dans 4 cas,

de 3 jours dans 7 cas,

de 4 jours dans 1 cas,

de 5 jours dans 2 cas,

de 7 jours dans 1 cas.

La dose employée avait été de 0 gr. 05 cgr. par kilog. Elle avait déterminé de la fatigue chez plusieurs sujets, mais jamais le moindre accident.

En juin 1938, LEMAIRE, GILLOT et RAYNAL publient à Alger 3 cas de méningite cérébro-spinale à méningo-

coques où l'emploi du sulfamide (1162) avait été favorable. Ils préconisent ce corps avec certaines réserves concernant les cas très graves en raison de la déficience de l'organisme, où l'atteinte du foie et des surrénales leur font redouter l'emploi d'un toxique.

L. TIXIER (7) expose à Paris, en octobre 1938, une revue générale de l'emploi du sulfamide en l'appuyant sur une statistique de 100 petits malades.

L'auteur ne donne pas moins de 0 gr. 15 par kilogramme de poids, dose qu'il répartit en 8 prises par 24 heures.

La voie pérorale lui paraît la meilleure. Il préconise de n'employer la voie intra-rachidienne que dans les formes très graves, rebelles, mais d'injecter alors quotidiennement pendant les premiers jours, une quantité de la solution de 1162 à 0,85 % égale à la quantité de liquide céphalo-rachidien retiré.

Il prescrit :

3 à 5 grammes par jour entre 10 et 15 ans,	
1 gr. 50 à 4 — — — entre 2 et 10 ans.	
1 à 2 — — — chez le nourrisson.	

Il renonce enfin au sérum, tout au moins pour les méningites cérébro-spinales à méningocoque B qui sont séro-résistantes, car d'une part le traitement au sulfamide rend inutile l'emploi du sérum, et d'autre part, le sérum a des inconvénients qui lui sont propres par les troubles qu'il est capable de provoquer.

Avec un tel traitement, l'auteur voit la plupart des méningites guérir en 48 heures par simple traitement buccal. Il continue le traitement 8 à 10 jours après que le liquide céphalo-rachidien soit devenu

stérile. Il insiste sur la nécessité du dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien pour contrôler la valeur des doses administrées. Enfin, sur les 100 malades traités, il ne relève aucun accident ni incident grave. L'apparition de la cyanose est chose courante; elle est maximum au 3^e ou 4^e jour, et diminue ensuite spontanément malgré la continuation du traitement sulfamidé aux mêmes doses. Cette cyanose ne contre-indique en rien le traitement, sauf si elle est due à la sulfhémoglobinémie ou à la méthémoglobinémie.

TIXIER conseille ensuite d'assurer une bonne diu-rèse, de soutenir le cœur, de donner des boissons alcalines, il donne comme incompatibles les sulfates sodiques et magnésiens, les antithermiques. Il insiste enfin sur l'intérêt du traitement sulfamidé prophylactique au cours des épidémies.

En octobre 1938, R. A. MARQUÉZY, C. LAUNAY et Mlle MAGE (8) apportent 2 cas de guérison de méningite à méningocoques chez des adultes, obtenues par l'emploi exclusif du sulfamide. La guérison clinique et bactériologique fut obtenue d'une façon très rapide. Les auteurs insistent sur l'intérêt que l'on a à instituer un traitement précoce par voie intra-rachidienne et par voie pérorale.

DARRÉ, Mme ZAGDOUN et Mlle ŒMISCHEN (9) publient également à la fin d'octobre le cas d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque B chez un nourrisson de 16 mois, traité exclusivement par le sulfamide.

Le traitement ne fut institué qu'au 4^e jour de la

maladie; il comprenait l'administration de 2 grammes par jour de 1162 par la bouche, avec des injections intra-rachidiennes concomittantes. Ceci fut continué pendant 12 jours, produisant un total de 28 gr. 5 de sulfamide introduit par la bouche, et de 0 gr. 42 par voie intra-rachidienne. La guérison était complète en 20 jours.

Les auteurs insistent sur l'intérêt d'associer au traitement buccal les injections intra-rachidiennes de 1162. Ils mettent en relief la rapidité avec laquelle fut jugulée l'infection.

ELDAHL (10) apporte de son côté 12 cas de méningite cérébro-spinale chez des enfants de moins de quatre ans, et dont le plus jeune avait 3 mois.

Il les traita par la solution à 0,8 % de sulfamide, dont il injectait 35 à 150 cc. par voie intra-musculaire, ce qui fait donc au maximum 1 gr. 20, en associant à ce traitement 2 à 8 injections par voie intra-rachidienne variant de 5 cc. à 30 cc.

Il eut 9 guérisons, dont 2 qui, entrés en pleine septicémie à méningocoques, paraissaient alors dans un état complètement désespéré. Leur guérison fut pourtant rapide.

L'auteur préconise d'adjoindre à la voie intra-musculaire ou pérorale, la voie intra-rachidienne, car, administré par une autre voie, le sulfamide ne passe pas toujours dans les méninges avec une intensité suffisante lorsque celles-ci sont enflammées.

L'auteur oppose à ces résultats 68 cas d'enfants de même âge recueillis en 6 ans et chez qui la morta-

lité fut de 70 % avec le seul traitement sérothérapique.

J. M. WAGHELSTEIN (11), en Amérique, apporte en décembre 1938 les résultats du traitement de 106 cas d'infection méningococcique par le sulfamide.

Il divise ses malades en deux séries : l'une comprenant 72 cas, traités par le sulfamide seul, l'autre, comprenant 34 cas soumis au traitement mixte par le sulfamide joint au sérum.

WAGHELSTEIN emploie la voie pérorale (ou le cathétérisme nasal chez les comateux) pour administrer une dose toutes les 4 heures. C'est cette voie qu'il estime de beaucoup la meilleure. Il emploie également la voie sous-cutanée chez ceux qui vomissent, en la jugeant très inférieure; il administre par cette voie la dose quotidienne de 1162 en deux goutte à goutte par jour, soit une toutes les 12 heures.

Par voie intra-rachidienne, il injecte une quantité de solution de sulfamide inférieure de 5 cc. au liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire. Il juge pouvoir réduire ces ponctions lombaires à 2. Pour ce qui est des doses, l'auteur donne, sitôt après la première ponction lombaire, une dose initiale égale à la dose journalière, cette dose journalière est établie autour de 5 à 6 grammes, par jour chez l'adulte, 1 gr. par 9 kg. de poids et par jour chez le grand enfant, 0 gr. 25 par kilog et par jour chez l'enfant.

Ce traitement est continué une semaine, en met-

tant le sujet en restriction liquide pour obtenir une bonne concentration de 1162 dans les humeurs. L'acidose doit être combattue par le bicarbonate de soude.

Lorsque le traitement est mixte, rien n'est changé aux doses de sulfamide, mais l'on n'injecte par voie intra-rachidienne que 2 fois 15 cc. de solution sulfamidée.

Sur les 106 malades, la mortalité fut de 18 % et l'on peut la ramener à 12 % pour ceux d'entre eux qui ont pu être traités rationnellement. Les complications dues au sulfamide furent minimales et rares.

Sur les 72 cc. soumis au seul traitement sulfamidé, la mortalité fut de 15 %, et elle peut être ramenée à 11,5 % chez ceux qui ont pu être traités rationnellement.

Sur les 34 malades soumis au traitement mixte, la mortalité fut de 24 %, abaissable à 13 % chez ceux qui reçurent un traitement satisfaisant.

L'auteur rapproche ces résultats de 386 cas traités par le seul sérum en 1935 et en 1936 pour qui la mortalité fut de 27 %.

Dans les particularités du traitement, WAGHELSTEIN note que la stérilisation du liquide céphalo-rachidien est beaucoup plus rapide et plus complète lorsqu'on administre le produit par la bouche toutes les 4 heures que lorsqu'on l'introduit par voie sous-cutanée toutes les 12 heures.

Il remarque que les complications dues à l'infection méningococcique sont peu influencées par le 1162, et enfin que les rechutes sont bien moins fré-

quentes qu'avec le sérum seul. (C'est dire qu'il a observé quelques rechutes, fait assez rare dans les méningites à méningocoques.

En 1939, en France R. DAMADE et H. LÉGER (12) publient en Janvier 1939 le cas d'un homme de 54 ans, atteint d'une méningite cérébro-spinale sévère à méningocoques B, traitée uniquement par le sulfamide administré par voie buccale, à raison de 4 grammes par jour pendant 8 jours, puis à doses décroissantes pendant une semaine. Le syndrome méningé disparut en moins d'une semaine, et le liquide céphalo-rachidien devint complètement limpide.

En Janvier 1939 également, A. GERMAIN et G. GAUTRON (13) présentent l'observation d'un adulte de 42 ans atteint de méningite cérébro-spinale à Méningocoques B et guéri par le sulfamide exclusivement.

Le traitement ne fut institué qu'au 4^e jour de la maladie. Le premier jour, le malade reçut 4 grammes de 1162 par la bouche, et 25 cc. de la solution à 0,85 % par voie intra-rachidienne.

Le 2^e et le 3^e jour, il reçut 8 grammes par la bouche, et 30 cc. intra-rachidien; le 4^e jour, l'amélioration étant nette et devant une légère cyanose, on ne donna que 6 grammes de sulfamide par la bouche. Le 5^e jour, devant la cyanose persistante, coïncidant avec de la sulfhémoglobinémie, le sulfamide est remplacé par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine, à la dose de 1 gramme 60 par la bouche.

Le 6^e jour, la cyanose a disparu, mais le liquide cé-

phalo-rachidien révèle un retour offensif de l'infection. Aussi revient-on au 1162 qui est donné à raison de 4 grammes dans la journée.

Le surlendemain, 8^e jour de traitement, la cyanose n'a pas reparu, mais il existe une telle leucocytose du liquide céphalo-rachidien que l'on porte à 6 grammes la dose journalière de sulfamide.

Dès le lendemain, l'amélioration clinique est confirmée par l'état du liquide céphalo-rachidien. On n'en continue pas moins le sulfamide à raison de 6 grammes pendant 5 jours.

La décroissance des doses fut faite de la façon suivante : 5 grammes pendant 3 jours, 4 gr. pendant 3 jours, 3 gr. pendant 2 jours, et 2 gr. pendant 2 jours. La guérison était d'ailleurs complète plusieurs jours avant la fin de ce traitement.

Au total, le malade a reçu 107 grammes de 1162 par la bouche et 0 gr. 76 intra-rachidiens. En 3 jours l'amélioration clinique fut remarquable; en 18 jours la guérison fut complète.

La rechute suivit aussitôt la diminution des doses de sulfamide, que l'on avait préféré effectuer en présence de la cyanose. L'auteur juge que, même si l'on observe de la cyanose, il ne faut ni diminuer les doses, ni passer à un autre azoïque. Il insiste sur la nécessité de suivre dans le liquide céphalo-rachidien la concentration en sulfamide, qui lui paraît ne pas devoir être inférieure à 4 mmgr. %. Il préconise enfin les doses massives au début, (0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kg de poids chez l'adulte, soit 6 à 9 grammes par jour pour un adulte de 60 kg) et l'association des injec-

tions intra-rachidiennes de 1162.

La reprise du sulfamide malgré la cyanose récente et un certain degré d'anémie ne fit apparaître aucun signe d'intolérance.

J. DECOURT, MARTIN, HÉRAULT et PANTHIER (14), en février 1939 publient le cas d'un enfant de 13 ans atteint d'une méningite à méningocoques avec une septicémie due au même germe.

Cet enfant pesait 25 kgs. Il fut traité par des doses faibles de 1 gr. à 1 gr. 50 par jour de sulfamide, et qui suffirent à guérir rapidement la méningite.

Malgré ce traitement, une septicémie à méningocoques s'installa et commença à évoluer. Pour la juguler, il fallut doubler les doses et administrer 3 grammes de sulfamide par 24 heures. Le résultat fut presque immédiat, et dès le 1^{er} jour, on put noter la chute de la température et l'arrêt de l'infection.

Ceci confirmerait que les Méningites sont plus sensibles au traitement sulfamidé que ne le sont les septicémies.

Enfin, en Mars 1939 (15), A. LEMIERRE, A. LAPORTE et R. TROTOT firent paraître l'observation d'un homme de 43 ans, atteint d'une méningococcémie à méningocoques B, et qui fut traité au 14^e jour seulement par le 1162 buccal à raison de 3 grammes par jour. Dès le 15^e jour, la température était retombée à la normale et la guérison fut définitive. Les auteurs font ressortir ceci qu'une dose relativement faible a suffi.

OBSERVATIONS INEDITES

Nous présentons ici deux observations inédites. L'une concerne une enfant de 16 mois soumise au traitement mixte sulfamidé et sérique, l'autre concerne un jeune homme de 21 ans traité uniquement par le sulfamide.

La première observation que nous rapportons concerne l'enfant C... Christiane, suivie par M. le Professeur LEREBoullet et Jean BERNARD.

C'était une enfant chargée de lourds antécédents. Sa mère avait subi un traitement antisyphilitique pendant sa grossesse. Ses quatre aînés étaient morts entre 9 et 15 mois, d'entérite, de rougeole, de broncho-pneumonie et de méningite.

Elle était née à terme, pesant 3 kg. 160, avec un placenta de 360 gr. Elle prit très tôt un retard pondéral considérable, et reçut 4 séries de sulfarsénol avant l'âge de 16 mois.

A 16 mois 1/2, cette enfant pesait 8 kg. 100. Elle était en cours d'une 5^e série de sulfarsénol lorsque le 16 janvier 1938, à la fin de l'après-midi, l'enfant a présenté des vomissements abondants, répétés, avec efforts de nausée. La température était à 38°5, il y avait un peu de diarrhée.

Le 17 janvier, l'enfant semble somnoler de façon constante, elle crie lorsqu'on la prend. Faciès terreux, yeux cernés, quelques mâchonnements. Les vomissements se répètent.

L'enfant est rigide, les genoux volontiers fléchis, mais la contracture cède lors de l'examen. On ne note pas de mouvements convulsifs. Pas de signes cutanés, pas de troubles oculaires, les réflexes sont normaux.

La température est à 39° le matin, à 40°2 le soir.

La ponction lombaire. — Liquide nettement hypertendu, trouble. Le culot purulent présente de rares diplocoques gram négatif à type méningocoque.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 2 grammes (Septoplix).

Sérum glucosé adrénaliné : 100 cc.

Le 18 janvier. — L'enfant est immobile, les yeux à moitié ouverts.

A l'examen on est frappé de l'attitude constante du membre inférieur droit en flexion. Il existe des mouvements convulsifs des extrémités, mais la raideur n'est pas très marquée. Le signe de Kernig est discret : lorsqu'on assied l'enfant, elle tend à fléchir les genoux. Il existe une tendance à la rigidité du tronc.

Il n'existe aucune éruption. Pas de troubles oculaires. La rate n'est pas perceptible. L'ouïe est conservée.

Le pouls est extrêmement petit et rapide à 176, avec quelques irrégularités. La respiration est régulière, à 36 par minute. La température est à 38° le matin, à 38°5 le soir.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 3 grammes par la bouche.

Sérum polyvalent intra-rachidien : 10 cc.

— intra-musculaire : 10 cc.

Le 19 janvier. — Le pouls est très rapide, petit, imprenable. La respiration régulière à 26. Les yeux et les oreilles ne présentent rien d'anormal. La température reste sensiblement stationnaire, à 38° le matin et 38°5 le soir.

Traitement — Sulfamide 1162 : 3 grammes.

Sérum glucosé : 100 cc. (sera donné quotidiennement à la même dose).

Le 20 janvier. — La raideur persiste, mais l'enfant présente des alternatives d'abattement et de périodes où elle semble plus éveillée.

La température est redescendue à 37°. La respiration est à 32.

La ponction lombaire : le liquide céphalo-rachidien est louche, mais cependant, moins qu'à la ponction lombaire précédente.

Son culot, purulent, présente de rares diplocoques gram négatif. Le sucre est conservé.

Un ensemencement sur gélose ascite est envoyé à l'Institut Pasteur où il ne poussera pas.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 2 grammes 50.

Sérum polyvalent intra-rachidien : 10 cc.

— intra-musculaire : 10 cc.

Le 21 janvier. — La raideur de la nuque est toujours persistante, elle semble plus nette que la veille.

La somnolence est très marquée, mais l'enfant entend et on la tire de sa torpeur en faisant du bruit.

Il ne semble pas exister d'atteinte oculaire.

La rate n'est pas perceptible, le foie, les poumons, le cœur sont normaux. Il n'existe aucun élément cutané.

La température est à 37°4 le matin, à 37°6 le soir, le pouls à 128, la respiration à 28.

Examen du sang :

Hématies	4.200.000
Leucocytes	10.000
Tallquist	70 %
Valeur globulaire	0,76
Polynucléaires neutrophiles	53
— éosinophiles	1
Grands monocytes	4
Moyens monocytes	27
Monocytes	8
Lymphocytes	3
Lymphoblastes	4

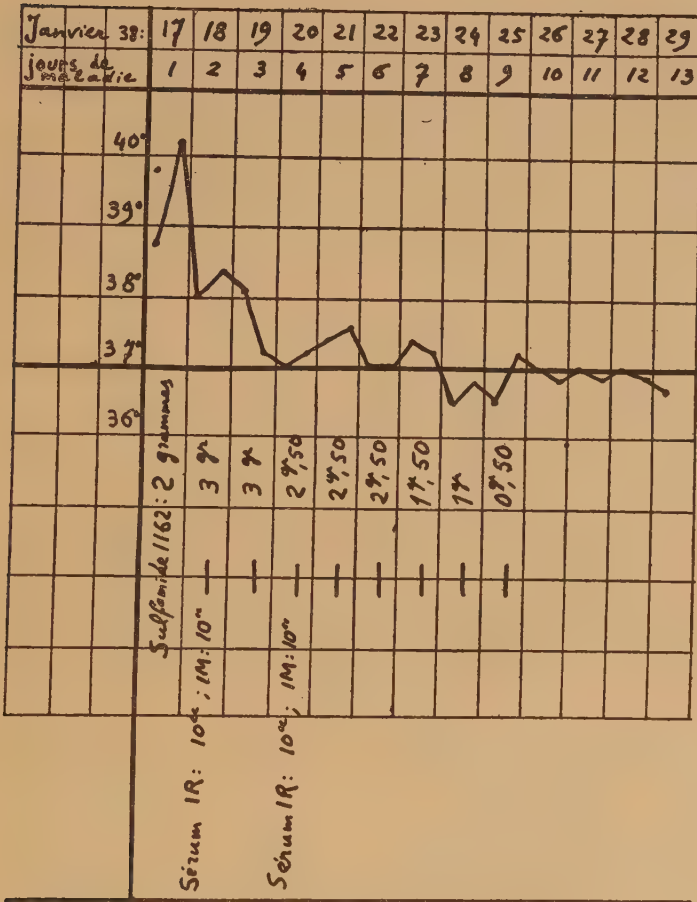
Traitement. — Sulfamide 1162 : 2 grammes 50.

22 janvier. — L'enfant est beaucoup plus présente; elle suit bien du regard et entend correctement; elle a reconnu sa mère, lui a tendu les bras.

Il existe encore une tendance à la somnolence et une respiration rapide et ample à 30 par minute.

Les raideurs sont très atténuées (il existe encore une attitude en flexion de la jambe sur la cuisse, et de la cuisse

Courbe de Température de l'enfant C. Christiane.



sur le bassin); peu de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig.

Aucun signe cutané, pas de splénomégalie.

La température est à 37°. Le pouls à 138.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 2 grammes 50.

23 janvier. — La contracture a notablement cédé depuis hier. La nuque n'est presque plus raide, température 37°4.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 1 gramme 50.

24 janvier. — L'enfant est très bien; elle écoute, regarde autour d'elle. Température 36°5.

Ponction lombaire. — Liquide absolument limpide contenant 10 éléments par millimètre cube. Très rares poly altérés, moyen monos, lymphos. Albumine à 0,38; sucre à 0,70.

La culture ne pousse pas.

Traitement. — Sulfamide 1162 : 1 gramme.

25 janvier. — Excellent état. La guérison est acquise.

Aucun symptôme morbide.

Température normale.

Traitement. — Sulfamide : 0 gramme 50.

Etat du sang :

Hématies	4.300.000
Leucocytes	8.700
Tallquist	70 %
Valeur globulaire	0,73
Polynucléaires neutrophiles	44
— éosinophiles	1
Monocytes	1
Moyens monocytes	26
Cellules jeunes	16
Cellules souches	6
Normoblastes	3
Myéloblastes	3

La guérison est définitive et sans séquelle.

L'enfant a pris 18 grammes 50 de sulfamide 1162 par la bouche.

En résumé (voir le tableau d'évolution à la page 63) enfant de 16 mois 1/2 pesant 8 kgs 100, traitée au 2^e jour de sa maladie par du sulfamide buccal à raison de plus de 0 gr. 30 par kilog de poids pendant 6 jours. De plus, adjonction de sérum polyvalent au 3^e et 5^e jour de la maladie.

Défervescence au 4^e jour de la maladie, légère amélioration au 5^e jour, grande amélioration au 7^e et guérison au 9^e. Le liquide céphalo-rachidien était louche et contenant encore des méningocoques le 5^e jour.

La seconde observation est celle d'un jeune homme de 21 ans, M... Jacques, entré dans le service du Docteur DECOURT, dans la nuit du 19 au 20 mars. Lors de son admission, une P. L. avait été pratiquée : comme elle avait ramené un liquide trouble, on avait aussitôt fait des lames, et ensemencé des cultures qui ne purent être mises à l'étude aussitôt et ne poussèrent pas. On avait également injecté par la même aiguille 20 cc. de sulfamide 1162 dans le canal rachidien, et administré du sulfamide par la bouche.

Le 20 mars au matin, le malade dont l'intelligence, la mémoire et le jugement sont intacts, nous raconte volontiers son histoire.

Histoire de la maladie.

Jusqu'au Samedi 12 mars, sa vie fut celle d'un individu normal, mais quelque peu surmené semble-t-il.

Le 12 mars, le malade présente un furoncle de la nuque pour lequel il ne consulte pas, malgré que ce furoncle entraîne un léger malaise général, une douleur assez vive et une contracture partielle de la région avoisinante.

Ayant continué à vaquer à ses occupations, le malade est pris, le 14 mars au matin d'une céphalée occipitale violente qui ne ressemble en rien à la douleur lancinante de la nuque qu'il ressentait les jours précédents.

Cette céphalée est continue, avec des exacerbations. Elle entraîne de l'insomnie la nuit suivante. Malgré ces malaises, le malade continue à travailler.

Le Mardi 15, cette céphalée s'exagère. Elle s'accompagne de douleurs lombaires. Le malaise général va s'accroissant, aussi le malade consulte un médecin qui prescrit des antalgiques. Cette médication calme momentanément la céphalée. De plus, le malade interrompt son travail et garde la chambre.

Le Mercredi 16, il se sent mieux, mais

Le Jeudi 17, il souffre d'une recrudescence de la douleur et de la rachialgie; il n'est pas alité, mais les douleurs sont telles qu'elles l'obligent par moments à s'allonger.

Le médecin, à nouveau consulté, fait alors quelques piqûres au niveau de la colonne vertébrale, qui soulagent véritablement le malade, mais, les jours suivants, jamais la céphalée, la rachialgie et le malaise général n'ont été aussi violents; aussi, comme il se trouve alors en Eure-et-Loir, son départ pour Paris est-il décidé. Il fait ce voyage en voiture.

Durant cette période, qui n'a été précédée par aucun trouble digestif, ni par aucune atteinte rhino-pharyngée, il semble que la céphalée, la rachialgie, le malaise général aient été, sauf quelques rémissions passagères, d'une intensité progressivement croissante. A aucun moment, le malade n'a présenté de nausées, de vomissements ou de constipation. Quant au pouls et à la température, ils n'ont pas été suivis.

Les antécédents héréditaires et familiaux sont excellents. Quant au malade lui-même, il n'a jamais présenté, sauf quelques maladies d'enfant, aucune affection, ni subi aucune opération.

Examen. Le 20 mars.

Clinique. — Le malade, qui repose en décubitus dorsal, présente un faciès amaigri. La langue est sèche, légèrement saburrale, la respiration est régulière.

Le malade se plaint avant tout de céphalée, de douleur au niveau de la nuque et des lombes. En effet, les contractions sont très marquées : le malade est complètement raide. La raideur de la nuque est intense, le signe de Kernig très

net, le signe de Lasègue montre que la flexion des membres inférieurs en extension est vite arrêtée par la contracture douloureuse des muscles postérieurs de la cuisse. Les signes de Brudzinski sont évidents : la flexion de la nuque, qui entraîne un cri, détermine la flexion des membres inférieurs. La flexion de la cuisse d'un côté entraîne la flexion de la cuisse de l'autre côté.

Les réflexes tendineux : les réflexes achilléens et médio-plantaires existent. Les réflexes rotuliens sont un peu diminués. Les réflexes cutanés : plantaires, crémastériens, abdominaux, sont exagérés. Il n'existe pas de signe de Babinski.

On note une très forte hyperesthésie cutanée généralisée et la pression de l'ongle le long des téguments de l'abdomen détermine une raie méningitique typique.

Il n'y a pas de photophobie. Les réflexes pupillaires à la lumière et à la distance existent. Il n'y a aucun trouble de la musculature externe du globe oculaire.

L'examen des autres organes se révèle négatif. Les poumons, le cœur, le foie, la rate sont normaux, mais depuis le 20 mars, le malade se plaint de constipation.

La température est à 38°2, le pouls régulier à 100, la respiration régulière. Il existe une polyurie à 3 litres, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La ponction lombaire pratiquée lors de l'admission a montré un liquide trouble. Les lames faites aussitôt montrent un grand nombre de polynucléaires altérés, réduits à l'état de globules de pus, au milieu desquels il n'y a pas de germe décelable. Un Ziehl ne montre également rien. Les cultures sur gélose T et sur gélose ascite sont restées négatives. Il est vrai que, au moment de l'admission de nuit, leur mise à l'étuve a demandé un certain délai.

Le traitement. — Au moment de l'entrée : 20 cc. de la solution à 0,85 % de sulfamide 1162, et 1 gramme 50 à 2 grammes par la bouche.

Le lendemain 20, on administre 5 grammes de sulfamide 1162 par la bouche (Septoplix).

Evolution.

Le 21 mars. — Cliniquement, le malade se sent mieux, les douleurs de la nuque et des lombes sont moins intenses, la

respiration est régulière, le pouls régulier, accéléré. La tension artérielle est à 14—9 1/2.

Traitement. — 5 grammes de sulfamide.

Le 22. — Cliniquement, la céphalée et la rachialgie se sont exagérées. La constipation est plus intense, la contracture ne s'est pas modifiée.

La température oscille entre 38°5 et 38°8. Le pouls est régulier à 108, la diurèse est toujours à 3 litres.

La ponction lombaire. — Le liquide coule goutte à goutte, il est louche.

Après centrifugation on y trouve de nombreux polynucléaires très altérés, avec quelques diplocoques Gram négatif intra et extra-cellulaires, de type méningocoque. Les cultures sur gélose T et ascite sont restées négatives. Il existe enfin une hyperalbuminose à 2 grammes.

Le sang. — Une numération globulaire avec formule sanguine montre une leucocytose à 22.000, une petite polyglobulie avec déjà 2,5 % de promyélocytes et 0,5 % de myéloblastes.

Traitement. — 5 grammes de sulfamide.

Le 23 mars. — Cliniquement, les signes méningés se sont accentués. La contracture est plus marquée que la veille. Les réflexes tendineux ne sont pas modifiés. Il n'y a pas de signe de Babinski.

Le malade est plus agité que la veille. Les douleurs sont plus intenses. Il souffre d'arthralgies du membre supérieur gauche, on constate un rash morbilliforme au niveau de l'abdomen et du thorax.

La température est à 39° le matin et à 38°9 le soir. Le pouls est régulier à 106. La diurèse est toujours à 3 litres.

La ponction lombaire. — Ramène un liquide moins louche, de tension normale, contenant des cellules endothéliales, des polynucléaires altérés, pas de germes visibles.

L'albuminorachie est à 1 gramme.

La culture sur gélose ascite et T reste négative.

Traitement. — Sulfamide intra-rachidien par la même aiguille : 20 cc.

Sulfamide par voie buccale : 5 gr.

Le 24 mars. — Les signes méningés sont toujours très intenses. Les douleurs et la céphalée sont considérables, l'insomnie est absolue.

L'examen des autres appareils est négatif.

Le pouls à 108, est régulier. Les urines foncées, atteignent 2 litres.

Une hémoculture est négative. Le Benjoin colloïdal est positif dans les tubes 4 et 5; 9, 10 et 11. Le B. W. est négatif dans le liquide céphalo-rachidien.

Traitement : sulfamide par la bouche : 5 grammes.

Le 25 mars. — Le malade se sent beaucoup mieux; la contracture est moindre, les signes méningés ont diminué d'intensité.

La respiration est régulière.

La température est tombée à 37°2 le matin, 37°7 le soir.

Le pouls est à 96, la diurèse à 3 litres 100.

Traitement. — Devant l'amélioration, le malade qui recevait depuis 5 jours, 5 grammes de sulfamide par la bouche, n'en recevra plus que 2 grammes.

Le 26 mars. — Le malade a passé une bonne nuit (après Gardénal et Sédol). Il se plaint toujours de douleurs lombaires. La céphalée a très fortement diminué. La constipation existe toujours.

L'hyperesthésie cutanée persiste, ainsi que le signe de Babinski.

L'examen général ne montre rien d'anormal.

Le pouls est régulier à 104, la température est à 37°6 le matin.

Traitement. — Sulfamide : 2 grammes.

Le soir, la température est à 38°9.

Le 27 mars. — La contracture, les signes méningés ont diminué. Le pouls est à 100, la diurèse à 3 litres.

La température est à 37°4 le matin, 38° le soir.

Examen du sang :

Hématies	4.830.000
Leucocytes	17.400
Hémoglobine	100 %
Polynucléaires neutrophiles	85 %
Métamyélocytes	1 %
Myélocytes	2 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Grands monocytes	3 %
Moyens monocytes	6 %
Lymphocytes	1 %

La ponction lombaire ramène un liquide clair.

Le culot de centrifugation contient des cellules endothéliales, des polynucléaires moins altérés, mais encore très abimés, et surtout de très nombreux méningocoques, la plupart extra-cellulaires, en amas. Il existe une hyperalbuminose à 2 grammes.

Le dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien en décèle la quantité de 1 milligramme pour 100 cc.

Traitement. — Sulfamide par la bouche : 2 grammes. (en effet, on n'a pas encore les résultats de la ponction lombaire pratiquée à ce jour).

Le 28 mars. — Le malade se sent bien. La céphalée a disparu. La contracture persiste ainsi que des douleurs lombaires paroxystiques.

Le pouls est à 100, la diurèse à 2 litres 100.

La température est à 37°2, 37°6.

Traitement. — Sulfamide : 5 grammes (à cause de la présence de très nombreux méningocoques dans le liquide de la ponction lombaire de la veille.

Le 29 mars. — Rechute clinique. Le malade a passé une nuit agitée. Les rachialgies se sont exagérées, il existe des arthralgies du membre supérieur gauche. La contracture est toujours aussi marquée; l'examen général est négatif.

Le pouls est régulier à 104, la diurèse à 3 litres.

La température, à 37°6 le matin est à 38°4 le soir. La ponction lombaire ramène un liquide trouble et jaunâtre,

laissant penser à une légère hémorragie méningée. Il n'y a pas de blocage.

Traitement. — Sulfamide 5 grammes par la bouche; 20 cc. intra-rachidien.

Le 30 mars. — Les contractures sont aussi marquées, mais les arthralgies ont disparu. Le malade est un peu mieux. Le pouls est régulier à 96, la tension artérielle est à 13 1/2—8.

La diurèse est à 2 litres 300.

La température à 37°5 — 37°9.

Traitement. — Sulfamide 5 grammes.

Le 31 mars. — Le malade a passé une bien meilleure nuit. La raideur de la nuque a diminué; la douleur lombaire persiste, mais moins marquée. La contracture est toujours aussi nette, mais le décubitus latéral est possible. Le signe de Kernig est toujours intense, mais l'hyperesthésie a diminué.

L'examen des yeux est négatif. Les arthralgies ont disparu.

Le pouls est à 96, la diurèse de 2 litres 500.

La température est à 37°, 37°6.

Examen du sang :

Hémoglobine	100 %
Hématies	5.020.000
Leucocytes	24.000
Polynucléaires neutrophiles	78 %
Myélocytes	5 %
Promyélocytes	4 %
Grands mononucléaires	4 %
Moyens mononucléaires	9 %

Traitement. — Sulfamide : 5 grammes.

Le 1^{er} avril. — La contracture a diminué, la raideur de la nuque est moins intense.

Le signe de Kernig et celui de Lasègue sont toujours présents.

Le pouls est régulier, à 92, la diurèse à 2 litres.

La ponction lombaire montre après centrifugation de très rares méningocoques extra-cellulaires, abimés et déformés. Des polynucléaires moins altérés, quelques lymphocytes. L'albuminose est à 2 grammes.

La concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est de 5 milligrammes pour 100 cc.

Traitement. — Sulfamide par la bouche : 5 grammes.
intra-rachidien : 20 cc.

Le 2 avril. — Même état.

Température 37°2 et le soir, clocher thermique à 39°, sans cause appréciable. Sulfamide : 5 grammes.

Le 3 avril. — Toujours légère amélioration.

La contracture continue à diminuer à la nuque et aux jambes.

Température : 37°5 — 38°1.

Sulfamide : 5 grammes.

Le 4 avril. — Amélioration progressive. Second clocher thermique à 39°.

Le liquide céphalo-rachidien est louche.

Il montre quelques rares corpuscules Gram négatif, mal colorés, et plus ou moins diplococciques. On ne saurait affirmer qu'il s'agisse de méningocoques, même très abimés.

On y rencontre également de nombreuses cellules endothéliales, de nombreux polynucléaires peu altérés, des lymphocytes et des monocytes.

Les cultures ne poussent pas.

Le dosage de sulfamide y montre une concentration de 3 mmgr. 7 par 100 cc.

Concentration du sulfamide dans le sang : 3 mmgr. 7 par 100 cc. également.

Traitement. — Sulfamide par la bouche : 5 grammes; intra-rachidien : 20 cc.

Le 5 avril. — L'amélioration se poursuit.

Une hémoculture reste négative.

Le sang :

Hémoglobine	90 %
Hématies	4.160.000
Leucocytes	22.000
Polynucléaires neutrophiles	82 %
— éosinophiles	1 %
— basophiles	1 %

Grands monocytes	2,5 %
Moyens monocytes	11 %
Myélocytes neutrophiles	1,5 %
Métamyélocyte	1 %
Mégaloblaste	0,5 %

Traitement. — Sulfamide : 5 grammes.

Le 6 avril. — De jour en jour, le malade se sent mieux.

La nuit dernière, il a dormi, pour la première fois, sans interruption et sans médicament.

L'appétit est excellent, le malade est mis au régime normal.

La contracture des membres inférieurs a presque disparu.

Il subsiste un peu de raideur de la nuque.

Sulfamide : 5 grammes.

Le 7 avril. — S'améliore toujours.

Le pH urinaire est à 7,2, hypoacide.

Sulfamide : 4 grammes.

Le 8 avril.

La contracture de la nuque a disparu, l'appétit est excellent, le malade dort bien. Aucun symptôme morbide. Le malade peut être considéré comme guéri.

La tension artérielle est à 13 1/2 — 5. La diurèse à 2 litres.

Sulfamide : 3 grammes.

Le 11 avril. — La formule du liquide céphalo-rachidien est avant tout lymphocytaire.

Lymphocytes : 57 %.

Moyens monocytes : 11 %.

Polynucléaires : 27 %.

Les polynucléaires sont en bon état. L'albuminose est de 1 gramme 40. On met en évidence la présence de sucre.

Le sulfamide est supprimé le 12.

Le 14, l'examen du sang montre :

Hématies	3.485.000
Leucocytes	6.400
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,14
Légère anisocytose.	
3 normoblastes pour 100 leucocytes.	

Polynucléaires neutrophiles	71,5 %
Myélocytes	3,5 %
Promyélocytes	1 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Myélocytes	0,5 %
Grands monocytes	4 %
Moyens monocytes	13,5 %
Lymphocytes	4,5 %
Mégaloblastes	0,5 %

La guérison est actuellement, définitivement assurée.

En résumé, il s'agit d'un malade traité au 6^e jour de sa maladie, par 5 grammes quotidiens de sulfamide par la bouche, et 20 cc. intra-rachidiens à l'occasion de chaque ponction lombaire.

L'amélioration étant obtenue au 7^e jour du traitement, on ramène à 2 grammes la dose du sulfamide. La rechute se produit : recrudescence fébrile le lendemain soir, bactériologique le surlendemain, clinique enfin deux jours après, quoique l'on ait déjà rétabli les 5 grammes depuis 48 heures.

Au moment de cette rechute, la concentration de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien n'atteint pas 1 mmgr. pour 100 cc.

L'amélioration se réamorçe dès le 12^e jour du traitement, soit 3 jours après le rétablissement des doses. La concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est à ce moment montée à 5 milligrammes.

L'amélioration se fait très lentement par petits gains journaliers. Elle amène la guérison définitive au 21^e jour de traitement.

La dose quotidienne de 5 grammes de sulfamide avait été maintenue jusqu'au 19^e jour de traitement.

COMPARAISON DES FAITS CONSIGNES DANS LES OBSERVATIONS CITEES

Nous allons maintenant comparer les faits qu'apportent ces diverses observations, ainsi que les opinions de leurs auteurs.

LE MÉNINGOCOQUE B.

Tout d'abord, nous remarquons l'efficacité du traitement sulfamidé envers les méningites à méningocoques B qui sont pourtant spécialement graves et généralement séro-résistantes. 7 cas se rapportent spécialement à des méningites à germe B, qui sont tous les succès à l'actif du traitement sulfamidé tant chez le nourrisson que chez l'enfant et l'adulte; deux de ces 7 cas ont été soumis au traitement mixte. Est-ce pure coïncidence ? Ce sont les deux plus anciens. La troisième relation citée est celle de TIXIER qui dit renoncer complètement au sérum pour les méningites à méningocoques B, car la séro-résistance de ce germe ne laisse espérer aucune action, alors que le sérum comporte des risques qui lui sont propres. Les cas les plus récents sont tous traités exclusivement au sulfamide 1162.

LES FORMES SELON L'ÂGE.

La méningite du nourrisson n'est plus grevée de l'effroyable mortalité qui était la sienne même avec la sérothérapie; pourtant les échecs du traitement sulfamidé portent en majorité sur des nourrissons.

CRAWFORD et FLEMING ayant traité 4 enfants de moins d'un an par le sulfamide enregistrent 2 morts, 6 enfants de plus d'un an sont au contraire tous sauvés.

ABBAS AMER, qui sur 20 cas relève 5 échecs y trouve deux nourrissons.

Nombreux sont, par contre, les cas des nourrissons guéris.

Il est intéressant de noter que la plupart des auteurs conseillant de donner à l'enfant des doses proportionnellement plus fortes qu'à l'adulte, en raison de la masse sanguine relativement plus importante.

LA QUESTION DES DOSES.

F. F. SCHWENTKER, SIDNEY, GELMAN et PERRIN, H. LONG emploient des doses sous-cutanées de 100 cc. par 18 kgs de poids, soit 2 gr. 50 de sulfamide pour un adulte de 60 kgs, 2 fois par jour les 2 premiers jours, 1 fois par jour les jours suivants.

Ils adjoignent à cela 10 à 30 cc. par voie intrarachidienne, soit 0 gr. 08 à 0 gr. 25 de sulfamide.

Ils obtiennent 10 guérisons sur 11 cas, encore le

décès peut-il être à peine considéré comme un échec de la thérapeutique.

Le sujet reçoit donc, les 2 premiers jours, 5 gr. à 5 gr. 25 de sulfamide, dose qui concorde avec la plupart des auteurs, et que les bons résultats obtenus semblent sanctionner.

Cette méthode comporte des critiques.

La première, c'est l'inutilité à peu près complète de la voie sous-cutanée, la diffusion étant aussi bonne par voie buccale, ou par voie rectale chez ceux qui vomissent.

La seconde, c'est la grande quantité de solution injectée qui peut dépasser 400 cc. deux fois par jour, d'autant plus que cette solution n'est pas sans danger. Si l'auteur ne note aucun cas d'escarre, nous en avons observé personnellement deux cas, avec le sulfamido-pyridine. De plus, l'injection en solution oblige à donner plus de sulfamide que par la bouche, pour obtenir la même concentration dans le sang.

Enfin la réduction des doses de moitié en 3 jours semble beaucoup trop brusque, et susceptible de laisser des guérisons fugaces, de provoquer des rechutes.

(2) WEILL-HALLÉ, J. J. MEYER, R. TIFFENEAU, se basant sur deux faits expérimentaux, conseillent :

1° D'associer le sérum au traitement sulfamidé, leur association étant d'une activité plus grande sur les animaux de laboratoire que leur action séparée.

2° D'utiliser la voie intra-rachidienne, car dans nombre de méningites, la diffusion du sulfamide

dans les espaces arachnoïdiens est imparfaite, et sa concentration reste un peu inférieure à celle du sang.

Ils conseillent d'obtenir d'emblée une forte concentration de sulfamide dans le sang, puis de le maintenir ensuite. C'est pourquoi ils prescrivent une première dose de 0 gr. 05 par kilog, soit 3 gr. pour un adulte de 60 kg., puis, après 6 à 8 heures, prescrire toutes les 4 heures des doses plus faibles, de façon à obtenir un total par 24 heures équivalent à peu près à la dose initiale. Ils conseillent enfin d'effectuer une réduction très progressive des doses de sulfamide, même si la guérison apparente est obtenue.

Dans le cas qu'ils présentent, ayant affaire à un sujet de 13 mois, ils lui donnèrent un traitement uniquement buccal, à raison de 1 gr. 50 en 3 prises espacées de 8 heures.

Ce traitement est proportionnellement fait à doses supérieures à celles qu'ils conseillent en général. Les auteurs ont donc pensé que la dose du jeune enfant devait être plus élevée, ce en quoi ils se rencontrent avec plusieurs autres. La masse sanguine de l'enfant étant proportionnellement plus grande que celle de l'adulte, la dilution de sulfamide est plus grande en en donnant autant par kilog.

Ils rejettent la voie sous-cutanée de SCHWENTKER, etc. Ils prescrivent des doses inférieures, mais les continuent plus longtemps et font une décroissance plus tardive et plus dégradée.

L'intervalle de 8 heures entre les doses de sulfa-

mide n'est pas à conserver, de l'avis même des auteurs qui conseillent dans leur revue générale, un espacement de 4 heures.

(3) WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ, Mlle LAUTMANN ont prescrit également 1 gramme 50 par jour chez un nourrisson de 9 mois. Il s'agit encore d'une dose relativement forte. Ils utilisent les suppositoires qui, si le malade vomit sont d'un emploi beaucoup plus simple et beaucoup plus sûr que le goutte à goutte sous-cutané. Il convient toutefois d'augmenter jusqu'au double la dose de sulfamide donné par voie rectale.

(4) WILLIEN, aux Etats-Unis, utilise également la voie sous-cutanée pour une injection initiale de 3 grammes pour un adulte de 60 kgs, puis il administre par la bouche toutes les 4 heures, une dose de 1 gramme au maximum.

L'intervalle de 4 heures, également adopté ici, semble un optimum d'après les recherches expérimentales.

La dose de 6 grammes par jour chez l'adulte semble également à retenir.

L'injection initiale sous-cutanée nous paraît peu utile en raison de la diffusibilité égale du sulfamide par la voie pérorale.

La réduction des doses ne commence que 10 jours après le retour à la normale des signes cliniques et de laboratoire.

L'auteur se met ainsi à l'abri de tout retour offensif de l'infection. Et d'ailleurs ses six cas sont-ils six succès.

L'abandon de la voie intra-rachidienne ne nous semble pas judicieuse en raison :

1° De la moindre diffusibilité du sulfamide à travers les méninges altérées, ce qui oblige à provoquer dans le sang une concentration superflue pour en obtenir une suffisante dans le liquide céphalo-rachidien.

2° De l'utilité des P. L. pour suivre l'évolution de la maladie, s'assurer, par dosage, de la concentration suffisante du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

3° De l'opportunité du retrait du liquide céphalo-rachidien purulent et de son remplacement tout indiqué par de l'eau physiologique sulfamidée.

Etant conduit à faire des ponctions lombaires au point de vue du diagnostic, il y a tout intérêt à les utiliser au point de vue thérapeutique.

(6) ABBAS AMER prescrit trois grammes par jour par la bouche pour un adulte de 60 kilogs, il semble d'ores et déjà que l'on puisse parler d'une dose faible. Sur 20 cas, il observe 5 échecs. Le liquide céphalo-rachidien est stérilisé en 3 jours dans 7 cas, en 48 heures dans 4 cas.

(7) TIXIER en pédiatrie, emploie la dose de 0 gr. 15 par kilog, dose proportionnellement forte, où il se rencontre avec (3) et (2) dans le traitement des enfants.

Il emploie la voie buccale avant tout (6), (4), (3) (2) à raison d'une prise toutes les 3 heures.

Retenons cet intervalle rapproché.

Il prescrit, dans les cas graves seulement, la voie intra-rachidienne de façon quotidienne pendant les premiers jours, ce qui nous paraît être une excellente pratique en raison de la courte durée de la phase aiguë chez les sujets traités par des doses semblables.

En effet, l'auteur voit la plupart de ses méningites guérir en 48 heures.

Il préconise les dosages du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

Il continue enfin le traitement 8 à 10 jours après que le liquide céphalo-rachidien soit devenu stérile, ce qui est le délai préconisé par (4).

(8) MARQUEZY, C. LAUNAY et Mlle MAGE préconisent le traitement sulfamidé pur, précoce, par voie intra-rachidienne et pérorale. Seul le premier terme offre-t-il sujet à une discussion que nous ouvrirons plus tard : quel emploi doit-on faire du sérum ?

L'emploi du sérum associé ne changeant en rien celui du sulfamide 1162, nous n'en parlerons pas dans cette question des doses.

(9) DARRÉ, Mme ZAGDOUN, Mlle ŒMISCHEN emploient deux grammes par jour per os chez un nourrisson de 16 mois, dose forte (7), (3), (2). Des injections intra-rachidiennes sont associées. Succès d'ailleurs. La dose totale de sulfamide 1162 donnée au cours de la cure est citée par les auteurs. Ces doses totales ne nous semblent pas capitales, étant donnée l'élimination journalière rapide du sulfamide.

(10) ELDAHL chez l'enfant encore emploie la voie

intra-musculaire, par où il injecte au maximum 1 gramme 20, associé à la voie intra-rachidienne, où il va jusqu'à 30 cc., injectant ainsi 0 gr. 25. Dose moyenne somme toute, qui entraîne 9 guérisons rapides..

(11) WAGHELSTEIN préfère à tout la voie pérorale à raison d'une prise toutes les 4 heures. Il réduit souvent les ponctions lombaires à deux.

Il débute par une dose initiale égale à la dose journalière, soit 5 à 6 grammes par jour chez l'adulte, puis il donne la même dose répartie par 24 heures à raison d'une prise toutes les 4 heures.

Par la restriction liquide, il augmente la concentration du sulfamide dans le sang.

En somme, dose forte, et même très forte au début. La restriction liquide est-elle bien heureuse au cours d'une maladie infectieuse ? il est permis d'en douter.

Chez l'enfant, l'auteur prescrit également une dose très forte : 0 gr. 25 par kilo et par jour.

Il continue ce traitement pendant une semaine.

Il obtient ainsi une mortalité de 12 %, mais, se rapportant à 106 malades, nombre d'entre eux ont été irrégulièrement traités. Il ne note que des incidents minimes et rares en fait d'intolérance au sulfamide.

Les ponctions lombaires, sont, à notre avis, réduites au maximum et peuvent laisser inaperçues des concentrations trop fortes ou trop faibles de sulfa-

mide suivant les qualités de perméabilité et d'élimination du sujet en infection.

(12) DAMADE et LÉGER traitent un adulte par 4 gr. par jour pendant 8 jours, puis en doses décroissantes pendant une semaine. Le syndrome méningé avait disparu en moins d'une semaine.

Ce malade a bien réagi au traitement; pour beaucoup de cas, cette dose eut été à peine suffisante, et la décroissance des doses est plus rapprochée de la guérison apparente que ne le conseillent la plupart des auteurs, avec raison semble-t-il, puisque nous avons vu plusieurs cas de rechutes suivre cet abaissement des doses.

(13) GERMAIN et GAUTRON commencent leur traitement d'un adulte par 4 grammes par jour par la bouche (plus les injections intra-rachidiennes de 0 gr. 20).

Dès le lendemain, ils en viennent à 8 grammes par jours pendant 2 jours.

Devant l'apparition coïncidante de l'amélioration et de la cyanose, ils donnent 6 grammes, puis le lendemain suppriment le sulfamide.

Dès le lendemain, c'est la rechute. Le sulfamide est repris à raison de 4 grammes, dose insuffisante sans doute car le lendemain, l'état du liquide céphalo-rachidien est pire. Les auteurs reviennent alors à 6 grammes par jour pendant 6 jours, mais dès le 2^e jour de ce relèvement à 6 grammes, l'amélioration était confirmée et définitive.

La décroissance fut faite alors, très lente et prudente en 10 jours.

L'auteur insiste sur la nécessité de suivre dans le liquide céphalo-rachidien la concentration qui lui paraît ne pas devoir être inférieure à 4 milligrammes pour 100 cc. Il préconise 6 à 9 grammes par jour pour un adulte de 60 kilogs, avec association des voies pérorale et intra-rachidienne.

Cette observation est du plus haut intérêt en ce sens qu'elle montre qu'il existe, pour tel malade, un seul minimum qu'on ne peut pas franchir, au-dessous duquel le traitement est sans effet et fournit ou un échec ou une rechute.

Ici, 4 grammes par jour ne suffisaient pas, il existe également une dose suffisante au-dessus de laquelle le résultat est rapidement acquis; avec 6 grammes ou 8 grammes par jour, l'amélioration se produisait vite. 6 grammes suffisaient donc.

L'explication de ces doses-seuil et de ces doses suffisantes réside probablement dans la concentration obtenue, (selon le sujet et selon le caractère de la maladie,) dans le liquide céphalo-rachidien. Cette concentration de 4 milligrammes par cc. comme dose minima efficiente a déjà été retenue par d'autres auteurs (René MARTIN), dans l'étude des méningites streptococciques.

(14) DECOURT, MARTIN, HÉRAULT et PANTHIER traitent un enfant de 13 ans, du poids de 25 kg., par 1 gramme à 1 gramme 50 par jour de sulfamide 1162, dose faible qui, si elle améliore rapidement la méningite n'empêche pas la septicémie de s'installer.

3 grammes par 24 heures détruisent dès le premier jour l'infection.

Ici encore, même remarque d'une dose nécessaire, on obtient l'insuccès tant que l'on ne l'a pas atteinte.

(15) LEMIERRE, LAPORTE et TROTOT soignent au 14^e jour de sa maladie, un adulte, par 3 grammes de sulfamide 1162 par jour. La guérison survient en 15 jours.

Les auteurs font ressortir qu'une dose faible a suffi. En effet, il semble qu'on ne devait pas être loin du seuil d'efficacité. Toutefois on ne peut pas retenir ce chiffre de 3 grammes, car ce seuil varie probablement avec chaque malade et chaque souche.

Il devait être près de 5 grammes pour le sujet de (13), de 2 grammes pour le sujet de (14). La lenteur relative de la guérison doit tenir autant, sinon plus de la méningococcémie que de la justesse de la dose.

Nous allons étudier maintenant, au point de vue des doses, les observations inédites que nous rapportons.

Pour la première, concernant un nourrisson presque cachectique de 8 kilogs 100, le traitement a été mené de la façon suivante :

Date	Jours de maladie	Etat clinique	Température	1162 F sulfamide per os	Sérum IR + IM	L. C. R.
16	1 ^{er} jour	Signes d'invasion.	T° 38°5			
17	2° —	Signes méningés.	T° 39°—40°2	2 gr.		très trouble M ++
18	3° —	Même état.	T° 38°—38°5	3 gr.	10 cc. + 10 cc.	
19	4° —	Même état.	T° 38°1—37° Défervescence	3 gr.		
20	5° —	Légère amélioration.	T° normale	2 gr. 50	10 cc. + 10 cc.	louche M +
21	6° —	Etat stationnaire.	T° 37°4—37°6	2 gr. 50		
22	7° —	Grande amélioration.	T° normale	2 gr. 50		
23	8° —	Nouveau progrès.	T° normale	1 gr. 50		
24	9° —	Guérison clinique.	T° normale	1 gr.		clair M = 0
25	10° —	Guérison confirmée.		0 gr. 50		

Il s'agit, on le voit, d'un cas remarquablement favorable.

La dose donnée, qui a été de 0 gr. 25 par kilo le 1^{er} jour de traitement, a été portée à 0 gr. 37 dès le 2^e jour, où elle a été maintenue 2 jours. Par comparaison avec les doses prescrites par les différents auteurs dont nous avons examiné les observations, il s'agit là d'une dose remarquablement forte.

En effet, d'après ce que nous avons relevé, nous pouvions considérer comme dose forte 0 gr. 15 par kilo, même chez l'enfant (2) (3) (7).

La dose employée ici n'est approchée que par DARRÉ, Mme ZAGDOUN, Mlle CEMISCHEN qui donnent environ 0 gr. 20, et par WAGHELSTEIN qui monte à 0 gr. 25.

A côté de ce premier fait : doses très élevées, nous pouvons relever un second fait : l'étroitesse avec laquelle le traitement a pu suivre l'évolution clinique, et ceci non seulement sans entraîner de rechute, mais au contraire en s'accompagnant d'une guérison régulière et rapide.

Cette dose de 0 gr. 37 par kilo n'a en effet été maintenue que deux jours : Dès le jour de la défervescence, elle a été ramenée à 0 gr. 32, où elle a été maintenue 3 jours seulement, alors qu'au premier de ces trois jours, on relevait encore de rares méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien. Enfin, aussitôt la grande amélioration qui s'est produite au 7^e jour de la maladie, la dose a été ramenée à 0 gr. 17 par kilo pendant 1 seul jour, puis à 0 gr. 13 pendant

1 jour, enfin à 0 gr. 6 un seul jour pour interrompre le traitement aussitôt.

Cette conduite a été couronnée de succès alors que la plupart des auteurs, avec exemples de rechutes et d'insuccès à l'appui, conseillent de continuer le traitement à pleine dose pendant une semaine après la guérison apparente, et de commencer alors seulement et très prudemment les doses décroissantes.

Nous nous permettons d'avancer ici une hypothèse : lorsqu'on traite un malade par une dose suffisante, chaque diminution de la dose doit être largement postérieure dans le temps à chaque recul de la maladie. Ce décalage doit atteindre plusieurs jours.

Ici, le traitement a été effectué par des doses très fortes. A ce moment, de deux choses l'une : ou bien il existait une marge telle entre la dose suffisante et la dose donnée que, malgré les réductions apparentes des doses, cette dose suffisante a toujours été largement couverte (plus de 0 gr. 13 par kilo jusqu'à l'avant-dernier jour du traitement, 9^e jour de la maladie).

Ou bien à des doses aussi élevées, l'action du sulfamide sur l'infection est-elle différente et en 4 ou 5 jours l'infection est-elle détruite sans possibilité de retour offensif. Il ne s'agirait plus seulement d'action bactériostatique avec stimulation du pouvoir défensif des leucocytes, mais sans doute l'action bactéricide du sulfamide apparaîtrait-elle déjà.

Quelle qu'en soit la raison biologique, il semble que l'on soit conduit à l'alternative suivante :

Ou bien rechercher à dépasser le moins possible la dose suffisante, et l'on est conduit à des traitements très longs, minutieusement suivis, et exposé à de légères rechutes vites jugulées il est vrai.

Ou bien administrer des doses plus ou moins massives qui fourniront des guérisons rapides, aisées et sans histoire, sous le risque, mal évalué encore, d'accidents d'intolérance possibles.

Il est bien entendu que la quantité de sulfamide par kilo n'est pas tout ce qui permet de dire qu'une dose est forte ou faible. La concentration du sulfamide 1162 dans le liquide céphalo-rachidien nous paraît être un point capital.

Etudions maintenant la seconde observation qui concerne un adulte jeune :

Date	Jours de maladie	Etat clinique	Température	1162 sulfamide per os	1162 sulfamide IR	L. C. R.	Sulfamide L. C. R. pour 100 cc.
14	1	Début de la céphalée.					
15	2	Accentuation.					
16	3	Amélioration légère.					
17	4	Recrudescence.					
18	5	Progression des malaises.					
19	6	Progression intolérable.					
20	7	Syndrome méningé.	38° 2	2 gr.	0 gr. 17	trouble purulent M = 0	
21	8	Légère amélioration.	37° 4—38°	5 gr.			
22	9	Légère exacerbation.	38° 5—38° 8	5 gr.		louche q q M	
23	10	Nouvelle accentuation.	39° 1—38° 9	5 gr.	0 gr. 17	moins louche M = 0	
24	11	Stationnaire.	38° 2—38° 5	5 gr.			
25	12	Amélioration.	37° 2—37° 7	5 gr.			
26	13	Amélioration légère.	37° 6—38° 9	2 gr.			
27	14	Amélioration encore.	37° 4—38°	2 gr.		clair M + +	1 mgr.
28	15	Stationnaire.	37° 2—37° 6	5 gr.			
29	16	Rechute.	37° 6—38° 4	5 gr.	0 gr. 17	trouble M ?	
30	17	Amélioration nouvelle.	37° 4—37° 9	5 gr.			
31	18	Amélioration encore.	37° —37° 6	5 gr.			
1	19	Amélioration.	36° 9—37° 3	5 gr.	0 gr. 17	opalescent M ?	5 mgr.
2	20	Amélioration légère.	37° 2—39	5 gr.			
3	21	Amélioration légère.	37° 7—38° 1	5 gr.			
4	22	Amélioration légère.	39° —37° 6	5 gr.	0 gr. 17	louche M ?	3 mgr. 7
5	23	Amélioration légère.	37° 2—37° 5	5 gr.			
6	24	Grande amélioration.	T° sub-normale	5 gr.			
7	25	Amélioration.	T° normale	4 gr.			
8	26	Guérison.	T° normale	3 gr.			

Nous sommes donc en présence d'un sujet traité très tardivement. C'est un premier point à retenir dans cette guérison assez péniblement obtenue.

Si nous observons l'évolution de ce cas, nous voyons l'acmé de la maladie atteinte au 5^e et 6^e jours du traitement par 5 grammes quotidiens.

Dès le lendemain 7^e jour, c'est l'amélioration nette. C'est également en raison de cette amélioration l'abaissement de la dose à 2 grammes.

Cette amélioration avait été lente à obtenir. On ne devait guère être au-dessus de la dose suffisante, non pas que la dose de 5 grammes par jour constitue en elle-même une dose spécialement faible chez l'adulte, mais le sujet devait être tout particulièrement résistant à l'action du sulfamide.

1° Parce que le traitement avait débuté au 6^e jour de la maladie, et que le sulfamide 1162, même envers un germe aussi sensible que le méningocoque, a une action d'autant plus énergique qu'elle est plus précoce.

2° Parce que le malade présentait une réaction méningée exceptionnellement intense. Cette réaction devait témoigner d'une altération très marquée des méninges, qui devaient ne se laisser traverser que difficilement par le sulfamide.

Quoi qu'il en soit, l'abaissement d'une dose juste suffisante dès la première amélioration, et sans ce long chevauchement qui nous semble nécessaire dans les faibles doses, abaissement d'ailleurs considérable,

dans la proportion des 3/5, a été, à notre avis, la cause principale de la rechute.

La rechute clinique s'est fait attendre jusqu'au 3^e et 4^e jours qui ont suivi cet abaissement. Il semble ici, comme dans l'observation précédente, que l'état clinique suive avec quelques jours de retard les variations de l'état de l'infection.

La rechute bactériologique s'est produite, et avec une netteté éclatante, le surlendemain de l'abaissement de la dose. Il n'y avait pas eu de ponction lombaire la veille. Eut-elle déjà témoigné de la rechute ? car c'est la veille au soir que s'en était manifesté le premier signe, le clocher thermique à 38°9.

Il est à noter que le dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien, fait à l'occasion de cette ponction lombaire qui témoigna de la réapparition de très nombreux méningocoques, montra une concentration de 1 mmgr. par 100 cc., concentration manifestement insuffisante de l'avis de tous, et dont l'évolution de la maladie établit elle aussi l'insuffisance.

Le traitement sulfamidé, rétabli à 5 grammes dès le lendemain de cette ponction lombaire alarmante n'empêche pas la rechute clinique de se produire un jour plus tard, témoignant toujours de cette réponse un peu tardive de la clinique aux évolutions de la maladie. Toutefois l'aggravation de l'état du malade n'évolua que sur un seul jour. Dès le lendemain, une amélioration nouvelle s'annonçait, et lentement, par petits gains journaliers, amenait le malade à une amélioration franche 7 jours plus tard

seulement. Encore deux jours, d'ailleurs et l'on pouvait parler de guérison.

Dans cette seconde phase comme dans la première, la maladie fut opiniâtre, et sans doute la dose restait-elle toujours trop près du minimum efficace. En effet, si nous trouvons une concentration de 5 milligrammes de sulfamide 1162 dans le liquide céphalo-rachidien au 14^e jour du traitement ce qui paraît excellent, elle n'est que de 3 mmgr. 7 au 17^e jour, ce qui semble presque juste. Pourtant la dose donnée par la bouche n'a pas varié; à ce 17^e jour il ne s'agissait plus guère d'ailleurs que de ce traitement de garde, en quelque sorte, que la prudence la plus élémentaire conseille de continuer, dans le traitement sulfamidé, environ une semaine après que la guérison semble acquise.

Nous remarquerons, pour terminer, que cette dernière concentration de 3 mgr. 7 dans le liquide céphalo-rachidien est égale à celle trouvée dans le sang au même jour. Ce serait un argument en faveur de l'assoupissement de l'inflammation méningée. Il est regrettable que de semblables dosages n'aient pas été faits à la période d'état de la maladie où ils auraient revêtu le plus haut intérêt.

Voici donc à quelles réflexions nous a entraînés, sur la question des doses, l'examen de ces observations. Nous nous excusons d'y faire suivre au lecteur, par le détail, le cheminement de notre pensée. Nous allons maintenant essayé de réunir tous ces propos

venus, à bâtons rompus, à l'occasion des faits que nous rencontrions, et nous allons les comparer avec quelques données expérimentales qu'il nous semble utile de considérer.

Relevé rapide des constatations faites.

Les doses à la période d'état.

Chez l'adulte :

Doses fortes le 1^{er} jour exclusivement,

(2) y donne 5 gr. 50 environ (contre 3 ensuite),

(4) donne 9 gr. au maximum (contre 6),

(11) donne 10 gr. (contre 3 à 6).

Dose de la période d'état :

(2) (6) (15) donnent 3 gr. par jour

(12) 4 gr.

Obs. 2 et (1) 5 gr. à 5 gr. 25

(11) 5 à 6 gr.

(13) 8 à 9 gr.

Chez l'enfant :

(6) donne 0 gr. 5 par kilo

(10) 0 gr. 10

(3) et (7) 0 gr. 15

(9) 0 gr. 20

(11) 0 gr. 25

Observation 1 : 0 gr. 37 deux jours seulement

0 gr. 32 les 3 jours suivants.

Les voies d'introduction :

Voie sous-cutanée (1) et (4)

Voie intra-musculaire (10),

Voie intra-rachidienne : (1) (2). (13) (Observations 1 et 2) l'emploient.

Limitent l'emploi de cette voie (4) (7) (11).

Voie rectale (3)

Voie pérorale (2) (3) (4) (6) (7) (8) (11) (12) (13) (14) (15) observations 1 et 2.

Durée de l'emploi des doses de la période d'état :

(1) les continue : 3 jours.

Dans l'observation 2 : 2 ou plutôt 5 jours.

(11) et obs. 1 : 1 semaine.

(12) : 8 jours.

(2) : après la guérison apparente.

(4) et (6) : 10 jours après la guérison apparente.

Espacement des prises qui forment la dose journalière :

Espacement de 3 heures pour (7).

Espacement de 4 heures pour (2) (7) (11) et la plupart des auteurs ainsi que pour les observations 1 et 2.

Les dosages du sulfamide 1162 dans le liquide céphalo-rachidien :

Sont préconisés par (7) et (13) et employés dans l'Obs. 2. 4 à 5 mgr. par 100 cc. paraissent efficaces, 1 mgr. paraît insuffisant.

Nous sommes donc en présence de données quelque peu élastiques. Nous voyons les doses préconisées pour l'adulte varier de 3 à 9 grammes. Certains auteurs donnent même, le 1^{er} jour seulement de 5 gr. 50 à

10 grammes. Pour l'enfant, on donne de 0 gr. 5 par kilo à 0 gr. 37. Enfin ces doses sont continuées au maximum pendant 3 jours, et au maximum 10 jours après la guérison apparente.

Toutes les voies d'introduction sont proposées, quoique la voie intra-rachidienne et la voie pérorale rencontrent une préférence considérable. Pour ce qui est de l'espaceement des doses, l'accord semble absolu autour des chiffres de 3 et 4 heures.

Faits expérimentaux.

Nous reportant maintenant aux travaux de quelques expérimentateurs, nous citerons d'abord les recherches de LÉVADITI et VAISMAN sur la chimio-thérapie de l'infection méningococcique expérimentale de la souris.

Ces auteurs étudièrent toutes les races de méningocoques. Après inoculation à la souris, ils obtiennent 66 % de guérison avec le rubiazol 1, et 73 % avec le sulfamide, ce qui confirme, cette supériorité du sulfamide déjà observée en clinique.

Chez les souris témoins inoculées, comme chez les souris traitées, les méningocoques pullulent progressivement jusqu'à la 8^e heure, en même temps que se fait une leucocytose à polynucléaires. Mais si chez les témoins les méningocoques continuent à pulluler en amenant une diminution progressive du nombre des polynucléaires, chez les souris traitées au contraire, ils diminuent alors, en même temps que la leucocy-

tose augmente. Ils finissent par disparaître 20 à 40 heures après l'inoculation.

Autre fait remarquable : avant la stérilisation complète, on constate des modifications morphologiques des méningocoques extra-cellulaires : augmentation de volume, diminution des affinités tinctoriales, aspect piriforme, contours irréguliers.

Or, dans notre observation 2, à partir du 11^e jour de traitement, les méningocoques que nous avons observés étaient très abimés, et, à partir du 14^e jour, leurs déformations étaient telles que nous sommes obligés de mettre dès lors leur présence en doute.

Nous allons exposer maintenant une expérience de NETER qui nous semble susceptible d'éclairer un peu cette question de la concentration minima efficace :

NETER prélève le liquide céphalo-rachidien d'un méningitique non traité. Il le mêle avec des solutions de sulfamide de concentrations échelonnées, et l'abandonne en étuve à 37° pendant un temps de contact variable, variant de 5 minutes à 24 heures.

Après ce temps de contact, il repique les différents tubes et les remet à l'étuve à 37° en deux lots. Le lot a y restera 18 heures, le lot b y restera 24 heures. Il obtient les résultats suivants.

Concentration en sulfamide %	Temps de contact.							
	5'		45'		3 h.		24 h.	
	a	b	a	b	a	b	a	b
1 — 0,4 ...	++	++	+	++	0	+	0	0
2 — 0,08 ..	++	++	++	++	0	++	0	0
3 — 0,016 .	++	++	++	++	++	++	0	0
4 — 0,0032.	++	++	++	++	++	++	+	++
5 — 0	++	++	++	++	++	++	++	++

0 = pas de croissance;

+ = légère croissance;

++ = croissance accusée.

On voit que l'action bactériostatique du sulfamide ne commence à apparaître, très légère d'ailleurs, que pour une concentration de 3 milligrammes 2 pour 100 cc. Il y a là une coïncidence frappante avec les dosages de clinique que nous avons étudiés. Cette dose de 0 gr. 0032 in vitro permet encore une légère croissance, il faut donc une concentration un peu supérieure pour arrêter complètement l'évolution du germe. Nous ne sommes pas loin du chiffre de 4 milligrammes pour 100 cc.

Rappelons ici que René MARTIN, dans une méningite à streptocoques, en obtient l'amélioration avec cette même concentration à 4 mgr. et la rechute avec une concentration tombée à 3 mgr. La guérison est obtenue enfin avec des concentrations de 4, 5 et 6 milligrammes.

Dans une autre méningite à streptocoques, il obtient une guérison rapide et sans histoire avec une concentration du sulfamide 1162 dans le liquide céphalo-rachidien qui ne tombe jamais au-dessous de 4 mgr. 5 et qui va jusqu'à 6 mgr. 5.

Ces chiffres nous semblent parfaitement concluants. Il faut veiller, lors du traitement d'une méningite, à obtenir une concentration du sulfamide d'au moins 4 mgr. pour 100 cc. dans le liquide céphalo-rachidien, à ne jamais tomber au-dessous, et ne pas craindre de monter jusqu'à 5 ou 6 mgr.

La question des doses par la bouche ne dépend à notre sens que de la perméabilité des méninges et du pouvoir d'élimination du sujet. Elle doit être réglée dans les tout premiers jours de la maladie, uniquement en fonction du sujet. Il nous semble que, chez un adulte de 60 kg., la dose journalière doit osciller entre 5 grammes 50 et 8 grammes 50, à priori, sous réserve des concentrations trouvées.

LA QUESTION DU TRAITEMENT MIXTE.

Pour la question de savoir si l'on doit associer le traitement sérothérapique au traitement sulfamidé, nous citerons les expériences de MAC PHERSON et BROWN sur l'infection méningococcique de la souris.

Ces auteurs trouvent une proportion d'hémocultures positives plus faible chez les souris soumises au traitement mixte que chez celles qui ont été soumises au seul traitement sulfamidé ou à la seule sérothérapie..

OSGOOD admet que, dans l'étude des pneumocoques sur cultures de moelle ou bouillon, le sulfamide a une action beaucoup plus efficace si on lui adjoint du sérum spécifique. Cette hypothèse n'est d'ailleurs pas confirmée par les recherches de LONG, BLISS et FEINSTONE.

LOEWENTHAL, étudiant l'infection streptococcique de la souris est également d'avis qu'en expérimentation comme en clinique, le traitement mixte donne des résultats supérieurs à ceux du seul traitement sulfamidé.

En effet, le sulfamide 1162, d'action avant tout bactériostatique, a besoin, pour agir, de l'aide des phagocytes.

Chez la souris, dit l'auteur, le sérum employé en tant que prophylactique, ne donne aucun résultat. Le sulfamide à doses élevées ne fait que retarder le décès. Par contre, l'association de sérum spécifique et de sulfamide 1162 à hautes doses immunise presque tous les sujets contre l'infection.

Quant à l'action curatrice contre le streptocoque, le sérum n'en a presque pas, le sulfamide 1162 est plus actif, permettant la survie de 8 sujets sur 60, mais l'association du sérum et du sulfamide sauve les trois quarts des sujets, traités 18 heures après l'inoculation des streptocoques, et même si on ne les traite que 6 heures avant le moment où meurent les témoins.

Il semble donc bien exister une synergie entre le sérum et le sulfamide. Sans conclure outre mesure du streptocoque au méningocoque, et de la souris à l'homme, il semble bien qu'il y ait intérêt, lorsqu'on le peut, à adjoindre au traitement sulfamidé la sérothérapie spécifique et précoce.

INCIDENTS DUS AU SULFAMIDE.

Quant aux incidents relevés, nous avons vu qu'ils

étaient rares, et minimes dans les rares cas où il y en avait. Le principal paraît être la cyanose. (7) la donne comme courante, maximum au 3^e ou 4^e jour, et diminuant ensuite spontanément malgré le maintien du sulfamide. Cette cyanose a impressionné fortement un grand nombre de praticiens. (13) a même cru devoir abandonner le traitement sulfamidé, auquel il est revenu presque aussitôt d'ailleurs, et sa conclusion demeure qu'il ne faut pas suspendre le traitement sulfamidé.

Qu'est-ce que cette cyanose ? Beaucoup parlent de sulfhémoglobinémie. Si elle est obtenue par administration d'un incompatible, le sulfamide n'a pas à être incriminé. LOCKWOOD, COBURN et STOKINGER parlent pourtant de cyanose fréquente avec méthémoglobinémie à 5 % et plus, 25 % au maximum, sans danger d'ailleurs, et en proportion trop faible pour expliquer l'intensité de la cyanose.

R. OTTENBERG et C.-L. Fox invoquent la présence d'un autre incompatible, la lumière, en se basant sur ce fait qu'une solution de sulfamide 1162 in vitro, à la même concentration que dans le sang, et exposée aux rayons ultra-violets pendant 3 minutes, prend une coloration violette intense. Les hématies additionnées à cette solution fixent immédiatement la coloration. Retenons donc cette influence de la lumière dans un traitement par un azoïque.

Nous citerons également la fièvre sulfamidique, qui se rencontre assez souvent chez l'adulte, et se traduit par une simple poussée fébrile, avec parfois frissons, douleurs et céphalée.

Les troubles du système nerveux central se réduisent à un peu de fatigue et de céphalée, remarquée par ABBAS AMER. Les névrites et les polynévrites ne sont obtenues qu'avec des doses vraiment expérimentales, et avec l'Uliron.

Enfin, nos deux malades observés présentent de petits troubles sanguins, avec apparition de quelques cellules blanches de la lignée embryonnaire et une légère anémie. Ces troubles sont fugaces et cèdent remarquablement au traitement hépatique.

Somme toute, ces incidents, légers en regard de la gravité de la méningite, sont en somme peu gênants. Ils nous invitent simplement à ménager soigneusement les incompatibles et à ne pas forcer inconsidérément les doses.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement des Méningites à Méningocoques par le sulfamide (1162 F.) a un intérêt propre.

a) La simplicité de son emploi, qui le rend très intéressant pour nombre de praticiens isolés. Il permet de réduire au minimum, s'il le faut, le nombre des ponctions lombaires.

b) La rapidité de son action; dans la plupart des cas, avec des doses suffisamment fortes, l'amélioration clinique se manifeste en 2 ou 3 jours, et la guérison est complète moins d'une semaine après.

c) La sécurité est suffisante. Son innocuité semble même complète sous la réserve de doses bien réglées, et du respect des incompressibilités. On est assuré de ne pas rencontrer de troubles aussi importants que le sont les accidents sériques. Mieux que le sérum, il peut être prolongé aussi longtemps qu'il est nécessaire, il conserve une excellente action sur des rechutes éventuelles.

d) S'il y a intérêt à instituer un traitement précoce, le sulfamide (1162 F) garde la possibilité d'attaquer efficacement la maladie à n'importe quel moment de son évolution.

e) Il est tout aussi actif envers le méningocoque B, qualité qui n'a pas le sérum.

f) Il n'existe à peu près aucune contre-indication à son emploi.

II. — *Les doses.*

a) Il est nécessaire de donner de fortes doses dès le début et pendant toute la période d'état. Il nous semble même utile, chez des sujets non tarés, de forcer carrément la dose le premier jour seulement.

b) La dose quotidienne de la période d'état doit être continuée 4 à 6 jours au-delà de l'amélioration clinique et bactériologique, et d'autant plus longtemps que la dose aura été moins forte, et l'infection plus tenace.

c) La décroissance de cette dose doit être faite par fractions minimales, surtout pour le premier échelon. Elle doit être longtemps prolongée à des valeurs proches de la dose initiale.

d) Cette dose de la période d'état, chez un adulte de 60 kilogs doit être à priori de 5 grammes 50 à 8 grammes par jour.

e) Elle doit être fractionnée en prises égales entre elles, et données toutes les 4 heures, de jour comme de nuit, toutes les trois heures même quand la dose totale est forte.

f) Le bien-fondé de cette dose doit être contrôlé par des recherches de la concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien. Cette concentration doit être supérieure à 4 mgr. pour 100 cc., et inférieure à 6 mgr.

g) Chaque ponction lombaire, surtout au début, doit être l'occasion d'une injection intra-rachidienne de solution à 0,85 % de sulfamide en quantité à peu près égale au liquide céphalo-rachidien soustrait, soit environ 20 cc. pour obvier à la difficulté de la diffusion à travers les méninges enflammées. Il est utile que cette pratique soit quotidienne dans les premiers jours d'une forme grave.

h) Chez l'enfant, la dose doit être supérieure à 0 gr. 15 par kilog de poids et peut sans inconvénient atteindre 0 gr. 30.

On obviendra aux vomissements en utilisant la voie rectale, il faut alors augmenter les doses.

III.— *Les Incidents.*

a) Sont minimales et rares aux doses préconisées.

b) Le plus fréquent est la cyanose. Elle apparaît au 3^e ou 4^e jour, elle est passagère, même si l'on maintient le traitement sulfamidé.

c) Les autres incidents sont négligeables.

d) Il est simplement nécessaire d'éviter les incompatibles, les sulfates sodiques et magnésiens, les antipyrétiques, et de mettre le malade à l'abri de la lumière.

IV. — *Les Résultats.*

a) On est à peu près assuré d'obtenir la guérison dans presque tous les cas.

b) C'est chez le nourrisson principalement qu'à

côté de succès nombreux et éclatants on sera amené à enregistrer quelques échecs.

V. — *Le sérum associé.*

Quoique le Sulfamide nous apparaisse comme parfaitement capable de guérir tout seul les méningites, et avec une grande sécurité, nous n'en estimons pas moins que l'emploi du sérum associé et introduit par voie intra-rachidienne et intra-musculaire est une excellente pratique surtout lorsqu'on peut le faire intervenir précocement sur une méningite méningo-coque de type connu et séro-sensible.

En tout état de cause, avant l'identification, la variété du germe, il est bien de faire une injection précoce de sérum polyvalent.

Vu : Le Président de Thèse,
LEREBoullet.

Vu : Le Doyen,
M. Tiffeneau.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBAS AMER. — Traitement de la Méningite cérébro-spinale. *Soc. de Méd. et Hygi. Trop. d'Egypte*, 5 mai 1938.
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, PAILLOS et TIFFENEAU (R.). — La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. *Annales Médico-Chirurgicales*, Mars 1938, p. 78.
- ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU (R.), WOLINETZ et MEYER (J. J.). — Chimiothérapie de la M. C. S. à M. *Soc. Méd. des Hôp.*. Séance du 22 oct. 1937. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 53, 1246, 8 nov. 1937.
- CRAWFORD et FLEMING. — Traitement de la M. C. S. à méningo. par le sulfanilamide. *Lancet*, 234, 987, 30 avril 1938. *Presse Méd.*, N° 43.
- DARRÉ, ZAGDOUM (Mme), LEMISCHEN (Mlle). — 1 cas de M. C. S. à Méningo B chez un nourrisson de 16 mois, traité exclusivement par le 1162 F. *Soc. Méd. des Hôp.* Séance du 28 oct. 1938. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 30, 14 nov. 1938, p. 157.
- DAMADE (R.), LÉGER (H.). — 1 cas de Méningite cérébro-spinale sévère, à méningocoque B, traité uniquement par le sulfamide. *Soc. Méd. Chir. de Bordeaux*, Janvier 1939. *Presse Médical*, N° 23.
- DECOURT, MARTIN, HÉRAULT, PANTHIER. — Traitement d'une Méningite à Méningocoques par le sulfamide exclusivement. *Soc. Méd. des Hôp.*, 24-2-39. *Presse Médicale*, 329, Mars 1939.
- DOPTER. — Discussion sur les Méningites cérébro-spinales à Méningocoques, d'après le Compte rendu des Assises Nationales de la XXXV^e Session de l'Assemblée Française de Médecine Générale (12 mars 1939) in *La Médecine Générale Française*. Mars 1939.

- ELDAHL (A.). — Sulfanilamide intrarachidien dans les Ménin-
gites à Méningocoques. *Lancet*, 105, 712, 26 mars 1938,
p. 712.
- ESBACH. — 3 cas de M. C. S. à Méningococques traités avec
soins par le Jaune d'Acridin. *Soc. Méd. des Hôp.*,
23 oct. 1936.
- GERMAIN, GAUTRON. — Observation d'une Méningite à Mé-
ningo B traitée par le Sulfamide. *Soc. Méd. Hôp.*, 20-1-39.
Presse Méd., N° 7, 1939.
- LE BOURDELLÈS. — Discussion sur les Méningites cérébro-
spinales à Méningocoques, d'après le Compte rendu des
Assises Nationales de la XXXV^e session de l'Assemblée
Française de Médecine Générale (12 mars 1939) in *La
Médecine Générale Française*, Mars 1939.
- LEMAIRE, GILLOT, RAYNAL. — 3 cas de M. C. S. à Méningo-
coccus traités par le 1162. *Soc. Méd. d'Alger*, 29 juin 1938.
L'Algérie Médicale, Août 1938.
- LEMIERRE (A.), LAPORTE (A.), TROTOT (R.). — Observation
d'un homme de 43 ans, traité par le Sulfamide au
14^e jour d'une Méningococcie à Méningocoque B. *So-
ciété Médicale des Hôp.*, 17-3-39. *Presse Médicale*, N° 23.
- LEREBoullet. — Discussion sur les Méningites cérébro-spi-
nales à Méningocoques, d'après le Compte rendu des
Assises Nationales de la XXXV^e session de l'Assemblée
Française de Médecine Générale (12 mars 1939) in *La
Médecine Générale Française*.
- LEREBoullet (P.) et BOULANGER, PILET. — Méningites céré-
bro-spinale et septicémie méningococcique secondaire;
résultats heureux de la vaccinothérapie. *Société de Pé-
diatrie*, 19 juin 1923.
- LEREBoullet (P.). — Traitement des méningites aiguës non
tuberculeuses. *Pédiatrie pratique*, 5 octobre 1924.
- LEREBoullet, DAVID (Marcel). — Deux cas de méningite
cérébro-spinale aiguë guéries par les injections intra-
rachidiennes d'endoprotéine méningococcique sans séro-
thérapie. *Société de Pédiatrie*, 21 juin 1927.
- LEREBoullet (P.) et VANIER. — Septicémie méningococcique
à forme purpurique. *Soc. de Pédiatrie*, 1933 et Thèse
AMEUR.

- LEVADITI (C.), VAISMAN (A.). — Chimiothérapie de l'Infection méningococcique expérimentale de la souris. *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. CXXV, 1937, p. 604.
- LOCKWOOD (J. S.), COBURN (A. F.) et STOKINGER. — Etudes sur le mécanisme d'action du sulfanilamide. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 111 : 2259, 17 déc. 1938.
- DEWENTHAL (H.). — Association sérum-sulfanilamide dans le traitement des infections à streptocoques de la souris. *Lancet*, 1 : 197, 28 janvier 1939.
- LONG (P. H.), BLISS (E. A.) et FEINSTONE (W. H.). — *Journal Amer. Med. Assoc.*, 112 : 115, 14 janv. 1939.
- Mc PHERSON et BROWN. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 61, 272. Oct. 1937.
- MARQUÉZY (R. A.), LAUNAY (Cl.), MAGE (Mlle) — 2 cas de guérison de M. C. S. à Méningo. par le 1162 exclusif. *Soc. Méd. des Hôp.*, 14-10-38.
- MARTIN (René). — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. *Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*. Séance du 24 juin 1938. *Bulletin et Mémoires*, N° 23, 4 juillet 1938, p. 1175.
- MORET DE BEAUFORT (D^r Laurence). — Thèse en 1928.
- MORNET et DE L'ECLUSE. — 1 cas de M. C. S. à Méningo B traité par le carboxy-sulfamido-chrysoïsine. *Presse Médicale*, 11 juin 1938.
- NETER (E.). — Action bactériostatique du 1162 sur le Méningocoque dans le Liquide céphalo-rachidien. *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.* Octobre 1938, 39-84.
- OTTENBERG (R.) et FOX (C. L.). — Explication de la cyanose provoquée par le sulfanilamide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 179, Mai 1938.
- PUIG (René). — Enfant de 8 ans atteint de M. C. S., traité par le Jaune d'acridine. *Soc. Médic. des Hôpit.*, 5 nov. 1937.
- SCHWENTKER (F. F.), SIDNEY, GELMAN et PERRIN, LONG (H.). — *Journ. of Americ. Med. Ass.*, 20 mars 1937.
- TIFFENEAU (R.), MEYER (J. J.). — Traitement de la Ménigite cérébro-spinale par le para-amino-phényl-sulfamide. *Paris Médical*, N° 38, 18 sept. 1937, 2, 215-220.

- TIXIER (L.). — Traitement des méningites aiguës par le 1162. *Archives de Médecine des Enfants*, T. 41, N° 10, Octobre 1938, p. 609-632.
- TRÉFOUËL (J. et Mme), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Annales Médico-Chirurgicales*, Mars 1938, p. 61.
- WAGHELSTEIN. — Emploi du 1162 dans le traitement de 106 cas d'infection à méningocoques. *Journ. Americ. Med. Assoc.*, 111 : 2.172, 10 déc. 1938.
- WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ, LANTMANN (Mlle). — Nourrisson de 9 mois, guéri d'une méningite aiguë à méningocoques B. *Soc. de Pédiatrie*, 15-2-38.
- WEILL-HALLÉ, MEYER (J. J.), TIFFENEAU (R.). — 1 cas de M. C. S. à méningocoque B chez un nourrisson de 13 mois, et guéri par le sulfamide. *S. M. H. P.* 22-10-37. *Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 53, 1255-1265, 8 nov. 1937.
- WILLIEN (L. S.). — 5 cas et une rechute de M. C. S. à méningocoques, traités par le 1162. *Journal Americ. Medical Associat.*, 110-630, 26 fév. 1938.

